FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG
DIPLOME D'ÉTAT

ANNÉE 1933 — N° — 1

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

Raymond MEYER

Né à Mulhouse (Haut-Rhin) le 14 mai 1902
Ancien Interne provisoire des Hôpitaux

SYNDROME NEUROLOGIQUE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA

MALADIE DE GAUCHER DU NOURRISSON

Président : M. ROHMER, *Professeur*

PARIS
GASTON DOIN & Cie, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8
—
1933

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552728_0029

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG
DIPLOME D'ÉTAT

ANNÉE 1933 — N° 1

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

Raymond MEYER

Né à Mulhouse (Haut-Rhin) le 14 mai 1902
Ancien Interne provisoire de Hôpitaux

SYNDROME NEUROLOGIQUE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA

MALADIE DE GAUCHER DU NOURRISSON

Président : M. ROHMER, *Professeur*

PARIS
GASTON DOIN & Cie, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. MERKLEN ✲ ✪ I.
Assesseur	NICLOUX ✲ ✪ I.

Professeurs :

Embryologie	MM. ANCEL ✲ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✲ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✲ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLÈS ✲ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✲ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	BORREL C. ✲ ✪ I.
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✲ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✲ ✪ I. AMBARD ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✲ ✪ I. STOLZ ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✲ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✪ I.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON (Max) ✪ I.	MM. FONTÈS ✪ A.
BELLOCQ ✪ I.	GÉRY ✪ I

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.	MM. KREIS ✪ A.
BLUM (Paul) O. ✲ ✪ I.	LARROUSSE ✪ A.
GELMA ✪ I.	REISS.
GUNSETT ✲ ✪ I.	SIMON ✲ ✪ A.
HANNS ✲ ✪ A.	SIMONIN ✲. ✪ A.
HUMBERT ✲ ✪ A.	VAUCHER ✲ ✪ A.
KAYSER.	WEISS A.
KELLER ✪ I.	

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. A. BŒCKEL ✲ ✪ A., MEYER M. ✪ A., RŒDERER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Le Docteur Ernest MEYER
Mon premier maître

Bien faible témoignage de reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.

A MON FRÈRE, le Docteur André MEYER,
ET A MES AUTRES SŒURS ET FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. ROHMER

Professeur de Clinique Infantile
Membre correspondant de l'Académie Royale de Médecine de Belgique
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre de Léopold
Officier d'Instruction Publique
Médaille d'or des Epidémies

Qui m'a accueilli dans sa clinique comme Interne provisoire, m'a initié à la pédiatrie et m'a dirigé dans mes études de neurologie de la première enfance. Qu'il me permette de lui en exprimer ici toute ma gratitude respectueuse.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur Pr. MERKLEN

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier d'Instruction Publique

Qui m'a appris à aimer les études cliniques. Je lui resterai toujours reconnaissant de la bienveillance qu'il m'a témoignée.

Monsieur le Professeur J. A. BARRE

Professeur de Clinique Neurologique
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier d'Instruction Publique

En témoignage de gratitude pour m'avoir enseigné la séméiologie nerveuse et me l'avoir fait estimer à sa juste valeur.

Monsieur le Professeur STOLZ

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de mes vifs remerciements et de mon respectueux souvenir.

Monsieur le Docteur SACKENREITER

Chef de Policlinique Chirurgicale

Qu'il me permette de lui exprimer ma reconnaissance pour son enseignement pratique.

A mon Maitre le Professeur BORREL

Professeur de Bactériologie
Commandeur de la Légion d'Honneur
Officier d'Instruction Publique

Qui a mis à ma disposition toutes les ressources de son Institut et n'a cessé de me prodiguer ses conseils éclairés pour mes recherches expérimentales sur la Poliomyélite.

Qu'il reçoive ici l'expression de mon respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur G. SCHAEFFER

Professeur de Physiologie
Officier d'Instruction Publique

Mon maître en physiologie auquel je dois ma formation scientifique et qui me donna l'exemple de sa belle conscience de savant. Il m'a reçu avec beaucoup de bienveillance dans son Institut pendant mes premières années d'étude et m'a fait aimer la physiologie.

Qu'il soit assuré ici de ma très grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. DUHEM

Electro-Radiologiste à l'Hôpital des Enfants malades (Paris)

Mes meilleurs remerciements pour m'avoir si bien reçu à son Service et pour m'avoir appris l'électrologie médicale.

A MES MAITRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
ET DES SCIENCES DE STRASBOURG

AVANT-PROPOS

Un matin, au cours de la visite quotidienne, mon Maître le Professeur Rohmer me demanda devant un cas neurologique curieux, si je voulais m'en occuper spécialement. C'est ce nourrisson qui donna lieu à l'étude présente en formant le 15me cas de cette affection si mystérieuse encore qu'est *La Maladie de Gaucher du Nourrisson.*

On verra par l'exemple des affections dont je me suis occupé dans mon travail, quel intérêt il y a à pousser plus avant l'étude de la neurologie du nourrisson qui est encore à ses débuts. Son importance va en grandissant et le caractère particulier de la physiologie nerveuse du nourrisson exige du médecin qui s'y adonne des connaissances pédiatriques aussi bien que neurologiques. Depuis quatre ans je m'occupe presque exclusivement de ce domaine si spécial. J'ai avant tout essayé d'y appliquer les méthodes courantes de neurologie de l'adulte. Dans cette intention j'ai repris la sémiologie de l'atteinte du système pyramidal dans les premiers mois par l'étude des réflexes cutanés surtout.

L'épidémie de poliomyélite antérieure aiguë d'Alsace en 1930 me donna une occasion exceptionnelle de faire des études approfondies (expérimentales et cliniques) sur cette affection. Mon Maître, le Professeur Rohmer me fit l'honneur de m'en charger spécialement et je tiens à le remercier encore ici de la confiance qu'il me témoigna. La partie physiothérapique de ces études devait primitivement constituer ma thèse inaugurale, mais la révision des cas n'était pas encore terminée à temps.

Néanmoins je tiens à remercier ici tous ceux qui m'ont patiemment secondé dans mes recherches. Et particulièrement Sœur Marie-Engelbert qui, depuis l'épidémie de 1930, n'a cessé de prodiguer ses soins aux pauvres petits paralysés avec un dévouement tout à fait exceptionnel et intelligent. Une bonne part des

succès, si inattendus souvent, que j'ai enregistrés dans des cas paraissant absolument désespérés, sont bien dus à son dévouement inlassable. Sa confiance en la réussite finale de nos durs efforts soutint sa patience si souvent mise à l'épreuve. Son exemple sut stimuler l'ardeur à bien faire des autres.

Que mon ami le Docteur Oscar Metzger, chef de clinique neurologique à la Faculté, reçoive ici mes meilleurs remerciements pour l'intérêt amical qu'il m'a toujours montré, en particulier pour son aide efficace au début de l'épidémie de poliomyélite.

Enfin mes remerciements vont encore à M. le Docteur Ch. Oberling, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, qui me donna de si précieux conseils pour l'étude présente.

Syndrome neurologique et diagnostic clinique de la maladie de Gaucher du nourrisson

INTRODUCTION

Par la thèse de Gaucher en 1882 *De l'épithélioma primitif de la rate* et la mise au point anatomo-pathologique et histologique en 1907 par Schlagenhaufer, une nouvelle maladie fut isolée dans le vaste cadre des splénomégalies. Débutant souvent dans l'enfance, cette affection semblait alors constituer une atteinte bien localisée à la rate, au foie et au système hématopoïétique, et mener par une cachexie lente, mais progressive, pendant des années, vers une mort certaine. Jamais on ne constata d'atteinte du système nerveux.

En 1921, Rusca publia un cas de maladie de Gaucher-Schlagenhaufer chez un nourrisson à l'âge de 11 mois, ayant débuté à 6 mois. Mais un fait distingua d'emblée les cas de maladie de Gaucher du nourrisson : La participation prépondérante du système nerveux à l'image clinique et la mort par cachexie du nourrisson qui en résulte.

Ainsi fut peu à peu isolé ce syndrome d'hépato-splénomégalie du cadre des dystrophies cachectisantes du nourrisson. Mais en fait, avant les travaux remarquables de Pick (1922 à 1926), la maladie de Gaucher du nourrisson avait été confondue avec un autre syndrome hépato-splénomégalique cachectisant : la maladie de Niemann-Pick. En effet, le premier cas publié par Niemann en 1914, puis les deux cas de Knox-Wahl-Schmeisser avaient

été faussement mis sur le compte de la maladie de Gaucher. Ce fut le mérite de Pick d'avoir démontré la différence entre les deux syndromes : la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher du nourrisson.

A partir de ce moment, quelques cas de Niemann-Pick et de Gaucher du nourrisson sont publiés un peu partout, mais surtout en Europe centrale. A mesure que s'approfondit davantage la connaissance de leur nosologie qui les distingue de l'hérédo-syphilis, les publications deviennent de plus en plus nombreuses. Les images cliniques, particulières à chacune de ces hépato-splénomégalies, se dégagent avec plus de netteté. Avec la ponction de la rate, leur diagnostic ne reste plus uniquement du domaine de l'autopsie. Cependant malgré l'étude clinique et anatomo-pathologique d'Oberling et Woringer, l'hésitation entre les deux diagnostics continue à régner jusque dans les dernières publications. C'est pour cette raison que nous espérons que la contribution que nous apportons à leur étude par un nouveau cas de maladie de Gaucher, cette fois-ci diagnostiqué simplement par l'image clinique et confirmé ensuite par la ponction de la rate, pourra être d'une certaine utilité.

OBSERVATIONS

CAS PERSONNEL

Le 6 décembre 1931 on admet à la Clinique Infantile de la Faculté de Médecine de Strasbourg un nourrisson du sexe féminin, Mell... Germaine, qui présente depuis quelque temps des accès de laryngospasme en toussant et ne prospère plus bien.

C'est le premier enfant de parents paraissant bien portants, qui se sont mariés en 1927. Le père, né en 1897, est serrurier ; la mère née en 1902, travaillait autrefois dans les champs. Ni mort-né, ni fausse-couche. Pas de sang sémite dans l'ascendance des parents, qui sont lorrains. Les parents de la mère vivent encore et sont en bonne santé ; ils avaient cinq enfants, dont deux sont morts à 4 ans et à 6 ans de maladie ; un autre est tombé à la guerre. Sa sœur et ses enfants se portent bien. Du côté du père, la grand'mère de l'enfant est bien portante,le grand-père est mort à 53 ans de pneumonie. Ils étaient sept enfants dont deux sont morts en bas âge. Les autres et leurs enfants se portent bien. Aucun cas semblable, ni aucune affection nerveuse, d'après les parents, dans la famille.

Mell... Germaine est née à terme le 19 mai 1931. Accouchement normal. Alimentée au sein, elle a moins bien bu après un mois, la mère ayant à nouveau eu ses règles. Pour cette raison on a mis la petite à l'allai-

tement mixte, puis à l'alimentation artificielle pure : coupage de lait de vache et d'eau sucrée, puis d'eau d'avoine.A partir de ce moment l'enfant est souvent constipée. Elle est vue plusieurs fois à la crèche par un médecin et traitée au sirop de reinette. Depuis la sixième semaine le sommeil laisse à désirer. Elle dort de 20 h. à 23 h., puis se réveille et ne s'endort presque plus, crie ou joue. Dans les premiers mois, l'enfant s'intéressait aux différents objets qu'on lui tendait et les saisissait. Mais dans les derniers temps, elle a changé de caractère. Depuis plus de trois semaines environ, elle ne boit plus bien, avale les gorgées par à coups ; depuis le dimanche 29 novembre 1931 elle tousse beaucoup. Ce jour-là, elle présente pour la première fois une ébauche de laryngospasme en toussant. Une certaine raideur se constitue le vendredi suivant, donc 5 jours après, en même temps qu'apparaît un strabisme convergent. Depuis ces symptômes sont devenus de plus en plus nets.

A l'admission, on se trouve en présence d'un nourrisson de 7 mois, pesant 5700 grammes. Longueur 65 centimètres, tour de poitrine 40 centimètres, tour de tête 41 centimètres, fontanelles s. p. Enfant à téguments pâles, pannicule adipeux et turgescence des tissus un peu faibles. Nez, gorge, oreilles s. p. Langue s. p. Poumons et cœur s. p. Ventre non ballonné. Mais la rate, nettement agrandie, dépasse un peu le rebord costal, ainsi que le foie. Leur consistance est à peine plus dure que normalement ; ils sont lisses à la palpation. L'enfant est constipé et vomit une à deux fois par jour. Pirquet négatif. Urines s. p. Système osseux s. p. Pas de ganglions anormalement hypertrophiés.

Dès l'admission, on est frappé par l'expression du visage et l'attitude de l'enfant. Les traits du visage sont légèrement figés dans une immobilité cireuse, inaccoutumée chez le nourrisson. Les membres et le corps en général ne présentent que des mouvements lents. Les paupières battent fort peu. Le regard un peu vague reste assez fixe. Strabisme convergent moyen. En plus, position en opisthotonos permanent. Pas de Kernig. Aussitôt que l'enfant crie, ce qu'il fait facilement malgré son apathie apparente, il présente un laryngospasme net. En présence de ces symptômes et malgré l'absence de signes de Chvosteck, des péronniers et de Trousseau, le médecin de la salle lui administre un lavement d'hydrate de chloral de 20 cm³ à 2%. Admise avec 36°2 de température celle-ci s'élève, probablement à la suite du réchauffement par une bouillote, jusqu'à 40°2. Mais un bain froid ne fait baisser la température qu'à 39°2.

Alimentation : II/I lait de vache, crème d'avoine sucrée.

7 décembre 1931 : — La température est descendue au-dessous de 37°. On pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide céphalo-rachidien parfaitement normal.

Wassermann du L. C. R. :	Ø
Calcémie	104 °/₀₀
Phosphorémie	33,6 °/₀₀
	(Dr Vallette)
Sang :	
Hémoglobine au Sahli	62
Globules rouges	3.000.000 p. mm³
Globules blancs	9.400 p. mm²
	(Formule normale)

Le 17 décembre 1931, un 2e examen du sang montra :

Globules blancs	10.800 p. mm³
Formule :	
Polyn. neutrophiles	40,5 %
Lymphocytes	53,8 %
Monocytes	4,5 %
Eosinophiles	0,9 %
Plasmocytes	0,3 %

Le 14 décembre 1931. — L'enfant ne va pas mieux, n'augmente pas, prend mal, vomit peu. Est toujours constipée. Les laryngospasmes deviennent plus fréquents.

On est frappé par l'attitude étrange de tout le corps de cet enfant. Fort opisthotonos : Malgré cela, la flexion passive de la tête reste possible. (Paradoxe d'origine dystonique ?) Bradykinésie nette. Ne s'intéresse pas à ce qui se passe autour d'elle. Faciès, yeux, corps et membres ne répondent qu'à d'assez fortes excitations. Faciès apathique avec expression plutôt triste, émettant par moment des sortes de grognements inarticulés. Ne crie pas spontanément. Ne cherche pas à saisir les objets, même brillants. Pas de tremblements, ni autres secousses musculaires. Fond d'œil : normal. Garde facilement pendant un certain temps les attitudes qu'on donne à ses membres, surtout aux bras : attitudes du type catatonique. Parfois spontanées.

Au repos, les membres gauches restent fléchis, le membre inférieur surtout en triple flexion, même les orteils persistent en position de flexion. Aux membres supérieurs, les troisième, quatrième et cinquième doigts sont en flexion complète seulement. Elle ne bouge que très peu les membres gauches par rapport aux membres droits, de sorte qu'on a l'impression d'une certaine hémiparésie en flexion à gauche, plus accentuée pour le membre inférieur. Tous les mouvements sont empreints d'une même lenteur, rappelant celle des poupées mécaniques.

A la mobilisation passive, on constate une légère hypertonie des muscles du membre inférieur droit, alors que l'épaule droite peut être facilement hyper-étendue par suite d'une hypotonie relative de ses muscles A gauche, par contre, on rencontre une hypertonie molle, cédant plus facilement après mobilisation, pour réapparaître ensuite après repos, surtout dans les fléchisseurs des deux membres.

Les réflexes tendineux existent tous, mais un peu plus faibles à gauche, qu'à droite où ils sont vifs. Pas d'exagération des réflexes, ni polycinétisme, ni clonus.

Le cutané plantaire au bord interne à droite se fait en flexion, au bord externe l'extension prédomine sur la flexion, les deux se succédant.

A gauche, flexion nette au bord interne. Au bord externe, la flexion est nettement prédominante sur l'extension.

Oppenheim en flexion à gauche.

en extension prédominante, non pure à droite.

Pas de réflexes de défense au pincement du dos de pied, ni à la flexion passive des orteils.

Réflexes de Marinesco (palmo-mentonnier) légèrement positifs des deux côtés.

Réflexes cutanés abdominaux et suspubien s. p.

La sensibilité paraît un peu émoussée seulement, autant qu'on peut en juger.

Nerfs craniens : strabisme net moyen convergent, bilatéral. Pupilles s. p., réagissent bien à la lumière. Pas de nystagmus, ni mouvements anormaux des yeux. Les yeux bougent peu, comme le reste du corps, et présentent par ce fait une certaine fixité ; le regard est sans expression. Les paupières ne battent que relativement rarement. L'enfant semble voir, car les paupières battent, mais une fois seulement quand on lui passe un objet devant l'œil.

Réflexes cornéens +.

Léger trismus.

Réflexe massétérin positif.

Faciès peu mobile et rappelant un peu certaines têtes de poupée en celluloïde, par suite de l'effacement partiel des plis existant normalement chez le nourrisson. Pas d'asymétrie, ni de parésie faciale. Tous les mouvements sont possibles, mais un peu lents. Pleure facilement, ne sourit pas. Grimaces égales des deux côtés en pleurant.

Pas de « Fress-reflex »

Mac Carthy + des deux côtés et égal.

Signe du facial négatif.

Motilité du voile du palais et de la langue paraît normale

Respiration et pouls normaux.

Mais aussitôt qu'on la fait crier, tout en exagérant un peu son opisthotonos, elle fait un laryngospasme avec légère cyanose. Avale parfois de travers.

Troubles vaso-moteurs : En nettoyant le talon à l'éther on obtient au lieu d'une vaso-dilatation secondaire, rapide, une vaso-constriction donnant une tache blanche. Mais à droite elle persiste moins longtemps qu'à gauche où la piqure à l'aiguille de Franck ne donne que difficilement de rares gouttes de sang, malgré plusieurs piqûres.

La rate est nettement agrandie et dépasse de presque deux travers de doigt le rebord costal, ainsi que le foie. Pas d'hypertrophie ganglionnaire. Pas de signe d'hérédo-syphilis. Pas de signes de rachistisme

Ce syndrome clinique, nous permit de poser le diagnostic de «*Maladie de Gaucher du nourrisson* » qui a été confirmé ultérieurement par la ponction de la rate. Celle-ci, pratiquée par le Dr Rosenkranz, donne des cellules de Gaucher typiques (cf. Figure n° 1 : Microphotographie). On voit de beaux nids de grandes cellules rondes, ovales ou polygonales, ne prenant pas les colorants habituels des lipoïdes, à noyaux relativement petits et ronds, souvent multiples (jusqu'à 6 noyaux en une seule cellule), rarement pycnotiques, le plus souvent excentriques. Contenu cellulaire hyalin sans vacuoles, ni aspect spumeux.

Ajoutons que le 16 décembre 1931 elle a encore présenté une poussée de température à 39°8 sans signes de localisation infectieuse.

Le 20 décembre 1931 l'enfant avait eu depuis quelques jours 2 fois 0 gr. 01 de gardénal par jour. A la suite de cette médication, elle paraît plus éveillée, par moment sourit même, mais rarement. Elle bouge davantage, repousse à certain moment ses couvertures, prend même les objets qu'on lui tend, mais souvent les membres restent encore figés, immobilisés dans leur

attitude pour quelques minutes. L'hypertonie musculaire a diminué. Selles plus régulières. Augmente un peu. Respir. 30 à 40 à la minute. Le pouls oscille entre 120 à 138 puls. par minute.

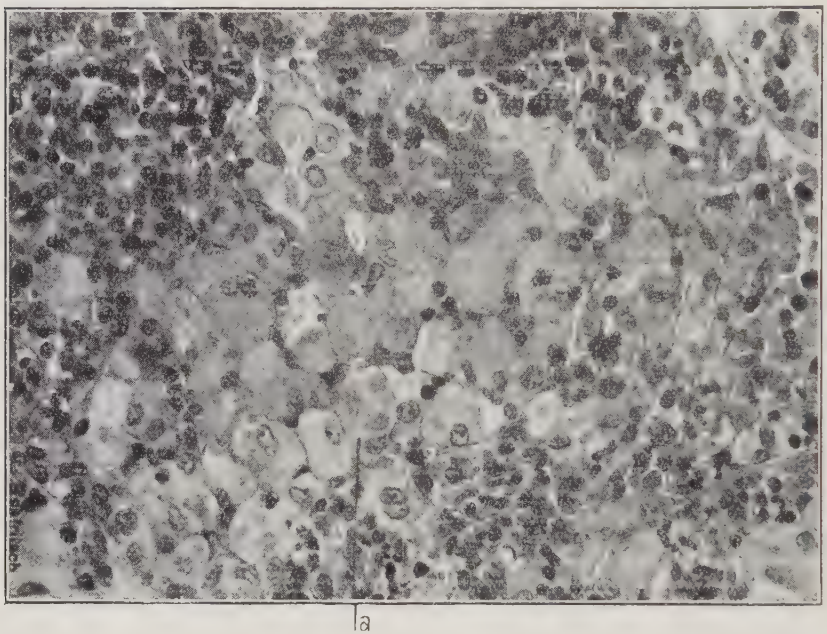

Fig. n° 1. — *Microphotographie du ponctat de la rate.*
(Fort Grossissement)
(Coloration : Hémalun — Erytrosine — Safran)
Nid de cellules gauchériennes typiques. Grosses cellules à noyaux souvent multiples (jusqu'à 6 dans la cellule *a*) à protoplasme hyalin ou finement granuleux, ne donnant pas la coloration des graisses au Scharlach (Prof. Géry — M^lle^ le D^r^ Hoerner).

Nous n'avons pu continuer nos examens de clinique et de laboratoire, notamment en ce qui concerne les examens chimiques du sang, l'enfant ayant été retirée trop tôt et subitement de la clinique, contre l'avis du médecin. Nous avons appris, depuis, que l'enfant est morte le 26 février 1932, donc 3 mois environ après le début apparent de la maladie, à l'âge de 8 mois1 /2.

J'insiste sur le fait que ce fut le syndrome clinique qui permit de poser ce diagnostic, d'après l'étude des publications parues sur la maladie de Gaucher du nourrisson. Voyons quels en sont les éléments. Nous n'insisterons sur le diagnostic histologique et histochimique qu'en tant que la discussion des cas publiés l'exige Pour ces questions, on n'aura qu'à se reporter aux travaux de Pick, Epstein, Oberling, etc. Car, bien entendu, tout diagnostic de maladie de Gaucher demande a être confirmé histologiquement et chimiquement. Mais l'étude suivante essayera de démontrer

que, dans la maladie de Gaucher du nourrisson, le syndrome clinique prend une valeur exceptionnelle et autonome, syndrome qui semble bien particulier à cette affection, pour ne pas dire pathognomonique. Oberling et Woringer ont déjà insisté sur ce fait. Nous verrons d'ailleurs, à la fin, en quoi ce syndrome se distingue de l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs qui s'en rapproche par certains points, surtout lorsqu'elle s'allie à la maladie de Niemann-Pick, de la maladie de Niemann-Pick elle-même, de la maladie de Christian-Schüller et des diverses hépato-splénomégalies, familiales ou non, des nourrissons.

CAS PUBLIÉS ANTÉRIEUREMENT

Nous avons pu réunir 14 cas de maladie de Gaucher du nourrisson dans la littérature mondiale, le nôtre portant le nombre à 15 cas. Dans ce chiffre n'est pas compris le cas de Röszle, ni celui publié comme maladie de Gaucher par Frick et Friedrich en 1930, cas qui, en réalité, nous le verrons, doivent être étiquetés « Maladie de Niemann-Pick ». Oberling, à qui nous avons soumis cette dernière publication, est absolument d'accord avec nous sur ce point et nous a autorisé à publier ici cette conclusion aussi en son nom. Quant au cas de Roszle, Jenny vient de démontrer nettement dans sa thèse qu'il s'agit d'une maladie de Niemann-Pick.

Ces cas d'ailleurs, nous le verrons, et le cas de Dienst-Hamperl publié d'abord comme « Niemann-Pick », puis reconnu comme « Gaucher » après le travail de Hamperl, aussi bien par L. Pick que par Oberling (d'après communication écrite de ce dernier), sont particulièrement intéressants pour notre étude. Car ce dernier cas se présente, comme le pendant des premiers. L'image clinique est typique pour chacun d'eux, et elle seule déjà un savait fait penser que le diagnostic était erronné. Nous y reviendrons dans la discussion.

Voici la statistique des 15 cas de maladie de Gaucher du nourrisson :

Tableau N° 1

Auteur	Sexe	Pays	Publié en	Familial?	Race	Début apparent	Vu la 1re fois à	Mort	Syndrome nerveux	Particularités
Rusca	♂	Italie	1921	ø	Aryenne (non sémite)	6 mois	11 mois	12 mois	+	Anémie
Gerstl-Kraus	♀	Prague	1921	ø	»	<6 »	7 »	12 »	+	Prématuré
Kohn	♀	?	1921	ø	»	congénital	9 »	9 »	+	—
Pick-Nauwerk	♂	Chemnitz	1922	ø	»	?	8 »	8 »	?	—
Reber I	♂	Bâle	1923	+	»	6 mois	6 »	8 »	++	—
II	♀	»	1923	+	»	5 »	6 »	7 »	+-	Anémie Fièvre
Woringer-Oberling. I	♂	Strasbourg	1927	+	»	5 »	ø	8 »	++	—
II	♀	»	1927	+	»	5 »	10 »	11 »	+-	Fièvre
III	♀	»	1927	-	»	6 sem.	5 »	11 1/2	++	—
IV	♂	»	1927	+	»	4 »	1 »	1 m. 2 j.	(+)	—
Dienst-Hamperl	♀	Vienne	1929	+ (2e cas?)	»	2 mois	3 »	5 mois	-+	Fièvre Hypercholestérinémie
Hoffmann-Makler ..	♂	Etats-Unis	1929	ø	Nègre	?	17 »	17 1/2 m.	-	Fièvre
Stransky	♂	Vienne	1930	-	Aryenne	4 »	5 »	6 »	+-	—
Alan Moncrieff	♂	Angleterre	1930	ø	»	10 sem.	10 sem.	4 mois	-	-
Cas personnel	♀	(Lorraine) Strasbourg	1931	ø	»	6 mois	7 »	9 » 1/2	-+	Fièvre

Pour mieux pouvoir prouver ce que nous avancions, nous donnerons ici in extenso les résumés de l'image clinique neurologique des cas publiés les mieux étudiés. Nous laisserons tomber tous les antécédents familiaux ou signes cliniques qui n'ont pas de valeur pour le diagnostic des cas.

Cas Gerstl : Prématuré de 8 mois (père tuberculeux et mère atteinte de grippe). 1780 grammes à la naissance le 17 novembre 1918, longueur 44 centimètres. Poids baisse jusqu'à 1.610 grammes., puis le 27 novembre 1918 ne pèse que 1.700 grammes. Abdomen rétracté. Un peu de sclerœdème, surtout au mollet droit. Mis au sein étranger.

Troubles dyspeptiques précoces retardent la croissance. Bronchites fréquentes.

Pirquet ø, Wassermann toujours ø. Oedèmes fréquents des pieds. Urines s. p.

Le 10 mai 1919 : Poids : 2.340 grammes, longueur 48 centimètres. De plus, on constate que la rate a grandi, devient palpable.

Le 19 mai : Foie aussi agrandi.

Anorexie complète. Poids stationnaire malgré tous les essais d'alimentation. Sort la langue qui paraît trop grosse. Rate atteint l'ombilic le 31 octobre. Foie augmente, devient dur. Hypertrophie cardiaque par bronchites récidivantes.

Le 12 novembre 1919 : A 360 jours de la naissance : Poids = 2.780 grammes. Longueur 49 centimètres. Fontanelles encore grandement ouvertes. Bords mous sans craniotabès. Petit nez plat Circonférence tête = 35 centimètres.

Langue très épaissie ne trouvant presque plus de place dans la bouche. Respiration un peu bruyante, sans végétations. Pas de dents, peu de cheveux. Joues très proéminentes. Ebauche de main en trident, cou court, thorax très bombant, élargi à la base. Pas de vrai chapelet costal. Mains formant poings, bras en adduction. Réflexes rotuliens normaux. Mais musculature hypertonique, jambes en adduction et flexion. Pupilles s. p. Strabisme convergent par moment par incoordination des mouvements oculaires. Intelligence très retardée : celle d'un enfant d'un mois. Meurt une semaine après de broncho-pneumonie.

Cas Reber I. — Dans ce cas, les symptômes neurologiques étaient tellement prononcés que le neurologue appelé en consultation diagnostiqua une *polioencéphalite*. Cas familial (frère et sœur).

Wer... J. ♂ né le 12 septembre 1919. Deuxième enfant. Une fille née en 1916 b. p. (I^{er} enfant). Développement normal jusqu'en février 1920. Allaitement mixte, puis artificiel. Poids le 26 septembre 1919 : 3.200 grammes.

Début des troubles Février 1920. Boit mal, crie beaucoup. Fièvre. Pâleur. Raideur nette de la nuque. Fontanelle bombe par moment : P. L. : s. p. Accès de laryngospasmes, améliorés par le bromure de calcium.

En mars, dyspepsie améliorée par le lait albumineux.

De fin mars à mi-avril, plus de laryngospasmes. Extrémités deviennent hypertoniques, réflexes augmentent de vivacité. Fièvre élevée le 14 mai, mort le 15 avec symptômes d'étouffement.

Hépato-splénomégalie notable.

Cas II. — Doris J..., sœur du précédent. Née le 7 octobre 1922. Le 22 novembre : poids = 2.800 grammes. Lait de femme et « Buttermehlnahrung ».

Augmente moins bien à partir de mars 1923. De plus en plus misérable fin mars : vomissements, anorexie, pâleur.

Avril : Hypertonie des extrémités, raideur de la nuque par moment. Accès de toux spasmodique d'irritation, rappelant le laryngospasme. Aucun signe de lésion des voies respiratoires.

Rotuliens vifs. Chvosteck et Trousseau ø.

Dyspepsie aiguë début mai, améliorée par le lait albumineux, puis lait de femme.

Depuis reste fébrile. Hépato-splénomégalie. Dos des doigts en partie très pigmenté. Les accès de toux d'irritation sont améliorés par le bromure de calcium.

Le 8 mai, on constate une légère anémie à l'examen du sang. Formule normale toujours. Cachexie progressive. Mort le 17 mai 1922 avec fièvre élevée à la suite d'un accès de toux, sans signes de localisation d'une infection, la rate atteignant presque la crête iliaque.

Ce dernier cas a été repris au point de vue anatomo-pathologique dans la thèse inaugurale d'Ernest Jenny (Bâle). Gerlach avait déjà noté à l'autopsie une pachyméningite hémorragique de la tente du cervelet à gauche et des méninges pariéto-occipitales gauches attenantes. En étudiant l'histologie de l'écorce cérébrale, Jenny décrit les lésions suivantes :

« La coupe à travers l'écorce cérébrale (pas d'indication précise « de la région) permet de reconnaître, en dehors de l'oedème, une altéra« tion grave des cellules glanglionnaires sous forme d'une prise en masse « directe du noyau, perte du protoplasme et dépôt de masses hyalines et « éosinophiles et de signes de destruction complète de cellules ganglion« naires (pyramidales).

« Nous avons donc le résultat suivant :.

« I) De grandes cellules claires avec protoplasme faiblement oxy« phile, se colorant en bleu au Malory, en violet-brunâtre au Soudan« hémalun. Il paraît homogène au petit grossissement, mais au fort grossisse« ment apparaissent de très fins filaments (« fibrilles ») qui donnent au « corps cellulaire un aspect ridé ou froissé.

« 2) Ces cellules se trouvent dans le foie, la rate, les ganglions lympha« tiques, la mœlle osseuse, dans la zône réticulaire de la surrénale, le thymus « et — de façon douteuse, il est vrai, dans le poumon ».

Les cellules de Gaucher, il n'en trouve pas dans le système nerveux, mais par contre :

« 3) Des altérations graves de l'écorce des hémisphères cérébrales ».

Jenny, en publiant ces faits en 1930, montre qu'ils se rapprochent beaucoup de ce qui fut décrit déjà par Oberling en 1927

Les cas d'Oberling et Woringer sont, en effet, rendus particulièrement intéressants par la description anatomo-pathologique du système nerveux. Nous n'insisterons que sur le cas que Woringer put observer personnellement. Notons que ce fut l'image clinique

et surtout l'état du système nerveux et l'hépato-splénomégalie qui permirent aux auteurs de rapprocher les cas non vus.

Dans les antécédents familiaux, rien de particulier sauf « une grande mortalité en bas-âge parmi les collatéraux des deux générations précédentes ».

1er enfant, garçon né le 30 mars 1921. Normal à la naissance. Au sein prospère bien jusqu'à l'âge de 5 mois. Puis cesse d'augmenter, perd sa vivacité, reste couché, immobile et prend l'attitude typique en opisthotonos avec strabisme susvergent et convergent. Toute manifestation de joie ou de douleur cesse. Réagit à peine aux excitations. Ventre grossi et durci. Mort, après accentuation de ces phénomènes, après avoir présenté des convulsions et des accès de cyanose, au cours d'un accès d'étouffement le 7 décembre 1921, à l'âge de 8 mois, après 3 mois de maladie.

2e enfant, fillette, normale, née en 1922.

3e enfant est une fillette née le 15 mars 1924. Au sein 3 mois, puis allaitement mixte jusqu'à 7 mois. Début de l'altération de l'état général à 5 mois avec arrêt de la courbe de croissance. Devient moins vive, reste immobile dans son lit,prend mal le biberon. Opisthotonos. Respiration bruyante. Ventre augmente de volume. Hypothrepsie progressive. Vue le 5 janvier 1925 à la Clinique, cette enfant de 10 mois montre un retard physique et psychique très important. Ne pèse que 6.700 grammes. Peau et muscles flasques. Opisthotonos et strabisme convergent très accentués.

Malgré cet état grave, pas de rigidité musculaire marquée. On ramène assez facilement la tête en avant, mais l'enfant cherche toujours à reprendre son attitude initiale (comme dans notre cas). Immobile, indifférente, réagit à peine à l'examen. Téguments s. p. Synostose presque complète du crâne. Ganglions sous-maxillaires et, à droite, ganglions inguinaux agrandis.

Abdomen ballonné. Rate énorme, dure descend jusqu'à un travers de doigt au-dessus de la symphyse pubienne. « Son bord droit, assez tranchant, correspond presque à la ligne médiane ».

Foie grand auss[i] atteint à droite la crête iliaque, à gauche l'ombilic.

Réflexes tendineux exagérément vifs. Mais il n'existe pas de rigidité musculaire très marquée. Les signes de Chvosteck et Lust font défaut. Pupilles réagissent bien à la lumière. A la P. L. le L. C. R. est normal.

Sang presque normal. Wa et Pirquet ø.

Fièvre entre 38° et 39°5 pendant 15 jours. Pas de signes de localisation infectieuse en dehors d'une gorge rouge.

Difficile à al[i]menter, ne prend que du lait, paraît ne pas pouvoir avaler les bouillies un peu épaisses. Poids irrégulier, stationnaire pendant des semaines. Aggravation progressive en 5 semaines de tous ces symptômes malgré une cure antisyphilitique. Elle devient de plus en plus inconsciente. A l'opisthotonos et au strabisme de plus en plus marqués se surajoutent un trismus et de la dysphagie avec accès d'étouffement en buvant.

Une rigidité spasmodique très prononcée se constitue. La raideur de la nuque très accusée, en opisthotonos, est à présent fixée, les réflexes tendineux polycinétiques. Fond d'œil s. p.

Foie et rate grossissent encore.

A partir du 5 février, fièvre élevée, à 40° le 8 février. malgré l'admi-

nistration de pyramidon. Poids tombe à 5.931 gr. Albumine fortement positive dans l'urine qui, normale auparavant, contient un peu de sucre.

« Le 10 février 1925, au matin, pendant que l'infirmière tenait l'enfant « dans ses bras, la rigidité du corps disparaît brusquement, l'enfant devient « flasque, cesse de respirer et meurt ».

4e enfant : Fillette née à terme le 23 septembre 1925 avec un poids de près de 3.500 grammes Au sein 3 mois.

A l'âge de 6 semaines, la mère prévenue, « constate que l'enfant « tient sa tête renversée en arrière et que son regard est fixe, souvent dirigé « vers en haut ».

A 5 mois le 22 février 1926 : Bon état de nutrition. Poids = 6.620 grammes. Mais présente déjà l'opisthotonos sans raideur marquée de la nuque, avec strabisme susvergent ; regard fixe, indifférence, apathie, immobilité. Pourtant ne serait pas aveugle.

Rate grosse, dure, dépasse de 1 1/2 travers de doigt le rebord costal. Le foie dur ne présente pas d'agrandissement notable.

La repiration est bruyante. Au poumon, nombreux râles ronflants et sibilances. Parfois accès de toux avec étouffement, pendant lesquels elle devient bleue d'après la mère.

Réflexes tendineux à peu près normaux, réflexe pupillaire normal à la lumière. Facial et péronnier ø.

Revue 6 mois plus tard : Le poids, d'abord stationnaire, avait baissé rapidement. Depuis l'âge de 5 mois, tousse beaucoup. Sa voix, normale auparavent, est maintenant enrouée. Tête toujours fortement rejetée en arrière. Depuis deux mois, un strabisme convergent s'est développé. Ne s'est jamais assise. Ne sourit plus depuis l'âge de 3 mois. « Jamais elle n'a tendu les bras vers sa mère ou vers le biberon ». Elle est constipée depuis quelque temps.

2e examen le 31 août 1926 : Cachexie extrême : Poids = 5.000 grammes (11 mois).Taille d'un enfant d'à peine 5 mois. Peau pâle, flasque, muqueuses décolorées. Tête et corps en opisthotonos. Impossibilité de fléchir la tête. Contracture marquée des muscles du cou, du tronc et des membres. Bras fléchis aux coudes, mains dans la bouche. Jambes attirées vers le tronc. Leur extension rencontre une résistance élastique. Strabisme convergent très prononcé. Trismus intense. Aucune dent. Micropolyadénie : ganglions grosseur de cerises dans l'aîne, aux parois latérales du thorax, aux angles maxillaires. Ventre fortement ballonné. Rate énorme remplissant toute la moitié de l'abdomen. Pôle inférieur à 1 travers de doigt du pubis, atteint l'ombilic à droite. Forme conservée avec incisures au bord tranchant, bord gauche lombaire. Organe assez dur et mobile. Foie dur également dépasse de 2 1/2 travers de doigt le rebord costal. Bord tranchant, incisures très marquées.

Quelques râles de bronchite disséminés.

A côté de la contracture spasmodique généralisée, une forte exagération de tous les reflexes tendineux, un Babinski positif, l'absence des signes du facial et du péronnier. Pendant l'examen, on observe à plusieurs reprises de courtes secousses cloniques spontanées des membres inférieurs. Dans le sang, une légère anémie de 54% au Sahli avec

4.440.000 globules rouges
6.300 globules blancs
66.500 plaquettes seulement

Lymphocytes	54 %
Polynucléaires neutrophiles	43 %
Mononucléaires	3 %
Eosinophiles	ø

Wassermann toujours ø

L'urine jaune-foncé renferme passablement d'urobiline. Ni albumine, ni sucre. Sédiment à phosphates de chaux, pas de cellules.

Activité psychique réduite au minimum. Seules les fonctions végétatives subsistent. Pas de mouvement de défense, tout au plus une légère contraction de la face sans cri à la douleur. Dysphagie très prononcée. Laisse couler presque tout le lait hors de la bouche. Troubles respiratoires : à plusieurs reprises l'enfant est devenue bleue, a cessé de respirer et est restée comme morte pendant quelques secondes. Ramenée chez elle par ses parents, elle meurt le 6 septembre 1926. Pas d'autopsie.

5e enfant : Garçon né le 26 janvier 1927. Vigoureux à la naissance. Prend bien le sein jusqu'à 4 semaines. Présente alors brusquement une pâleur inaccoutumée et de l'anorexie, se met à tousser et devient apathique. Le médecin consulté le 25 février constate une pâleur intense avec un certain degré de cyanose.

Vu le 26 février à la Clinique, son poids était de 4.180 grammes. Mais on est frappé par un état de prostration, de somnolence et d'apathie. L'enfant ne bouge plus, ses mouvements sont lents, sa respiration lente, et superficielle ; il réagit à peine aux excitations extérieures. Téguments pâles, sans pigmentation anormale ; plus de cyanose. Hypothermie à 35°2.

Pas d'opisthotonos. Tonus musculaire normal. Veines du cuir chevelu légèrement dilatées. Légère rougeur du pharynx. Quelques râles sous-crépitants aux deux bases. Abdomen très ballonné. Rate passablement agrandie, globuleuse, bords mousses ; déborde le rebord costal de 1 1/2 travers de doigt. Foie sensiblement agrandi. Traitement de la broncho-pneumonie.

Aggravation le lendemain. L'enfant est très somnolent, d'une pâleur intense, cyanose des extrémités et de la face. Température normale 36°8. Prend très mal le sein. 2 ponctions lombaires et 1 ponction sous-occipitale ramènent du sang pur.

Examen du sang : à peu près normal. Absence d'éosinophiles et présence de quelques normoblastes. Bordet-Wassermann dans le sang : douteux.

Meurt le 28 février 1927 sans autres signes avec des foyers broncho-pneumoniques. L'autopsie confirma le diagnostic de Maladie de Gaucher.

Ce cas n'a donc présenté qu'un minimum de signes neurologiques. Nous verrons au moment de la discussion, comment il faut interpréter ce fait dans les cas pareils à évolution si écourtée.

Dans les deux cas autopsiés, les auteurs se trouvent en face des mêmes lésions, notamment pour l'encéphale des lésions strictement localisées à la substance grise corticale (en dehors de « quelques foyers de gliose sous-épendymaires dans le 3e ventricule »). Pourtant dans le dernier cas (n°5) à évolution si rapide, les cellules franchement mortifiées sont un

peu plus rares. Remarquons que ces lésions n'atteignent que les cellules pyramidales de l'écorce sous forme de vacuolisation et de rétraction des corps cellulaires. Aucune lésion des noyaux gris de la base, ni des cellules de Purkinje. Dans le premier cas, d'après les auteurs : « l'intensité varie « suivant les régions, c'est ainsi que nous avons trouvé des altérations pro- « noncées dans la corticale des régions pariétales et occipitales ; les régions « frontales, par contre se montraient moins lésées, mais nulle part nous « n'avons trouvé une corticale parfaitement indemne. Les lésions observées « frappent d'une façon systématique les grosses et moyennes cellules « pyramidales. Dans les coupes colorées suivant les méthodes ordinairest « (hématoxyline, érythrosine) ces éléments frappent déjà au faible grossisse- « ment par la teinte uniformément sombre du corps cellulaire et de ses « prolongements, dendrites et cylindraxes. Ceux-ci apparaissent avec « une netteté inaccoutumée, le fort grossissement montre des dendrites « et leurs innombrables ramifications avec une netteté qui rappelle les « images obtenues avec l'imprégnation métallique.

« Beaucoup de cellules présentent des aspects qui rappellent abso- « lument la lésion à laquelle Nissl a donné le nom de « rétraction de la « cellule ganglionnaire » (« Zellschrumpfung »). La celluie paraît en effet « rétractée, densifiée ; elle est comme momifiée. Les contours sont angu- « leux, la face basale des cellules pyramidales est rétractée, concave, « le prolongement apical est tortueux, tire-bouchonné. La coloration par « la méthode de Nissl montre des modifications extrêmement importantes « de l'appareil cytoplasmique. Les grains de Nissl semblent conglomérés « en une masse chromophile qui remplit tout le corps cellulaire et imprègne « une partie même des prolongements cellulaires. L'avidité de cette subs- « tance pour les colorants basiques est telle que le noyau est littéralement « couvert ; on l'aperçoit vaguement comme à travers un voile épais.

« Les noyaux sont d'ailleurs également modifiés. Leur forme est « irrégulière ; ils s'allongent en prenant des contours vaguement trian- « gulaires. Le nucléole est très volumineux, opaque. Beaucoup de noyaux « enfin paraissent absolument homogènes, pycnotiques.

« A côté de ces images qui correspondent dans tous leurs détails « à la rétraction de Nissl, on observe des faits particuliers qu'on ne ren- « contre pas dans cette maladie cellulaire. Dans de nombreuses cellules, « on voit apparaître des vacuoles, qui, suivant leur dimension et leur « nombre, réalisent des aspects assez variables. Tantôt les vacuoles sont « toutes fines et nombreuses, si bien que le cytoplasme en paraît littéra- « lement criblé, tantôt on voit une grosse vacuole qui refoule le noyau et « occupe à elle seule la plus grande partie du corps cellulaire. Notons encore « que *la forme de la cellule n'est habituellement pas modifiée par la présence de « ces vacuoles, l'impression est celle d'une cellule rétractée ; ce ne sont que les « grandes vacuoles qui semblent distendre le corps cellulaire et donnent à la « cellule un aspect bombé.* Parfois, cette vacuolisation se poursuit dans « les prolongements cellulaires où elle entraîne des renflements monili- « formes.

« Au voisinage des cellules ganglionnaires lésées, on constate habi- « tuellement une multiplication de gliocytes, mais nous n'avons pas observé « de phénomènes de neuronophagie. Il est d'ailleurs curieux de constater

« que les cellules ganglionnaires, en grande partie mortifiées ne montrent « *aucun phénomène de cytolyse, mais semblent persister dans un état momifié* ».

Ce ne sont pas la rétraction et la momification des cellules ganglionnaires qui sont spécifiques ; mais leur *vacuolisation*. Notons surtout que ces vacuoles *ne sont pas à comparer aux vacuoles de la Maladie de* Niemann-Pick : Elles s'en distinguent déjà par leur aspect microscopique, mais surtout par le fait que *la coloration des graisses à toujours donné des résultats négatifs* à Oberling, ce qui « a probablement une signification plus précise. »

Nous verrons plus loin que ces lésions nerveuses nous aideront en partie à comprendre l'image clinique des troubles nerveux.

Le syndrome décrit dans les cas précédents se répète presque stéréotypiquement dans le cas de Stransky.

C'est le frère du cas de Dienst dont nous parlerons plus loin. Né le 18 janvier 1929, il pèse 3.550 grammes. Avec une alimentation au sein pendant trois mois, puis artificielle, il pousse bien et pèse 5.890 grammes le 3 juin 1929 (4 mois 1/2).

Mais déjà avant ce moment, l'état de l'enfant avait changé. Admis le 16 juin 1929 à la Clinique, il ne pèse plus que 5.650 grammes. Une semaine avant, il commençait à tousser, alors que depuis des semaines il présentait une respiration stridente.

A l'examen, l'enfant est très pâle et présente une teinte jaune-brunâtre de la face. Sa peau atrophique donne une sensation de « papier à cigarette ». Il reste presque immobile dans un état stuporeux. Son stridor inspiratoire s'accompagne d'un tirage inspiratoire des espaces intercostaux et de l'espace jugulaire. Ses muscles présentent une hypertonie généralisée avec réflexes rotuliens et achilléens très vifs. Les membres sont attirés vers le tronc, en adduction et flexion. La tête est en opisthotonos. Fond d'œil normal.

L'abdomen proémine en demi-sphère. Tour de poitrine : 41,5 centimètres, tour abdominal : 44 centimètres ! La rate atteint le bord supérieur de l'os iliaque, le foie dépasse de 3 travers de doigt le rebord costal. Ils sont durs, mais lisses au toucher. Dans le sang, une anémie moyenne avec légère déviation de la formule de Schilling vers la gauche. Wassermann et Pirquet négatifs. La ponction de la rate fut positive et la cholestérinémie normale.

Pendant qu'il est en observation à la Clinique, jusqu'au 4 juillet 1929, il reste en un état fébrile continu. A ce moment il est cachectique et ne pèse plus que 4.790 grammes. Les parents le reprennent avec une bronchopneumonie à laquelle il succombe le lendemain, 5 juillet 1929. L'autopsie manque dans ce cas encore.

Le 13e cas, publié par Hoffmann et Makler, se distingue des autres par son âge et sa race. En effet, à la limite de l'âge du nourrisson, il n'est diagnostiqué qu'à 17 mois. Il s'agit d'un enfant nègre du sexe masculin. Il meurt 15 jours après son admission avec une fièvre élevée et une hypo-

trophie progressive, qui ne s'est d'ailleurs développee que dans les derniers temps. Une otite purulente gauche avec adénite cervicale gauche avait précédé la broncho-pneumonie terminale. Le sang se montra à peu près normal, sauf l'hyperleucocytose. On y trouva :

Phosphatides	9,5	mgr. %
Cholestérol	80	mgr. %
Acides gras totaux	349	mgr. %

Forte splénomégalie. Rachitisme moyen. La plupart des ganglions étaient un peu hypertrophiés. Le diagnostic fut posé par une biopsie d'un ganglion inguinal qui montra des cellules de Gaucher typiques à réactions colorantes des graisses négatives. Malgré l'âge du nourrisson, il présentait encore de l'opisthotonos, avec légère raideur du tronc et flexion passive de la tête difficile, et de l'hypertonie spasmodique des muscles des membres dont les réflexes tendineux sont exagérément vifs, sans pourtant présenter des réflexes autrement pathologiques. Pupilles s. p.

Les auteurs ne donnent pas d'autres détails plus précis sur l'état du système nerveux. C'est pour cette raison que nous n'insisterons pas autrement sur ce cas. Nous verrons au chapitre de la pathogénie l'intérêt qu'il présente par rapport à l'âge du nourrisson et à l'existence des symptômes nerveux.

Nous arrivons au dernier cas publié dans la littérature médicale avant le nôtre par Alan Moncrieff en Angleterre.

R. D. fut admis à la Clinique des enfants malades à l'âge de 10 semaines alors que ses parents, non juifs, avaient bien remarqué l'anomalie de son attitude psychique et physique. Trois autres enfants normaux (dont une paire de jumeaux, une fille et un garçon).

Le nourrisson est au sein. Il présente l'attitude en opisthotonos typique, les bras croisés en adduction sur la poitrine, poings serrés. Pupilles normales, égales, réagissent bien à la lumière.

A ce moment déjà, la rate dépasse de 2 travers de doigt le rebord costal. Liquide céphalo-rachidien normal, Wassermann négatif aussi dans le sang.

Il n'est resté que quelques nuits à la Clinique et a été suivi en policlinique, pour permettre l'allaitement au sein.

Mais l'opisthotonos de la tête augmentant on réadmit l'enfant à 4 mois. Il avait maigri. Opisthotonos avec réflexes tendineux vifs, les réflexes plantaires en flexion. Absence des réflexes de la paroi abdominale, qui bombe d'une façon marquée. Le liquide céphalo-rachidien est toujours normal. Yeux s. p. La rate ne paraît pas avoir augmenté depuis le dernier examen. Cachexie et mort rapides.

Le cas avait été diagnostiqué comme « défaut cérébral congénital. »

Mais l'autopsie donna la clef du problème et montra des cellules de Gaucher typiques dans la rate qui pesait 50 grammes (1/54 du poids du corps, alors que normalement elle ne pèse que 1/400). De même dans le foie, qui pourtant — notons-le comme cas exceptionnel — n'était pas agrandi

et paraissait macroscopiquement normal. L'hypothèse de certains auteurs (Pick, Oberling — Woringer, Schmitz — Thoenes) qui veut que l'hypertrophie de la rate soit primitive, celle du foie secondaire dans la maladie de Gaucher, semble donc trouver un appui dans ce cas.

Le cerveau ne montra qu'un peu de microgyrie des lobes occipitaux. Mais l'examen histologique ne donna rien, l'autopsie ayant été faite trop tardivement.

IMAGE CLINIQUE

Voilà donc les cas de maladie de Gaucher du nourrisson connus jusqu'à présent. L'image clinique s'en dégage bien nettement :

Le syndrome neurologique de la maladie de Gaucher du nourrisson est très caractéristique. Malgré que sa description soit probablement incomplète dans certains cas qui n'ont pas été fouillés à ce point de vue par des neurologues, il se dégage pourtant nettement des descriptions que les auteurs en ont faites. Il forme une entité morbide composée de 4 genres de symptômes nerveux :

(1) — *Atteinte des fonctions psychiques et psychomotrices du type catatonique.*

(2) — *Troubles des fonctions végétatives.*

(3) — *Troubles par dysfonctions des muscles de la vie de relation, trouble du tonus des antagonistes et dyskinésies.*

(4) — *Atteinte progressive partielle du système moteur pyramidal.*

En voici l'image : Le nourrisson vient au monde apparemment sain et normal. Buvant bien, criant bien, il paraît aussi vif qu'un autre. Son développement se fait d'abord normalement. Il rit et pleure, saisit les objets présentés quand son âge le permet, reconnaît son entourage et se débat vivement de ses 4 membres quand on l'y incite. Mais bientôt, parfois après quelques semaines, comme nous l'avons vu dans les cas Moncrieff et Oberling-Woringer, la rate, puis le foie grossissent. Une dyspnée chronique apparaît ; le poids baisse et, avec lui, les fonctions psychiques et psychomotrices. Le caractère du nourrisson change. Il s'installe une apathie progressive avec état stuporeux et une bradycinésie. L'enfant ne sourira plus. Son faciès, de plus en plus figé, perd son expression pour devenir apathique et donne une certaine impression de tristesse. La bouche reste souvent ouverte. Les yeux perdent leur expression, se fixent dans un regard vague. L'enfant répond de moins en moins aux excitations venant de l'extérieur. Il est difficile

alors de dire s'il existe de l'anesthésie au toucher et à la douleur, mais il paraît exister une certaine hypoesthésie générale.

Les membres, surtout les membres supérieurs, gardent longtemps l'attitude qu'on leur donne. L'enfant prend d'ailleurs spontanément ces attitudes catatoniques et y reste longtemps. Les paupières elles-mêmes ne battent plus que rarement.

En même temps, l'idiotie s'accentue. L'immobilité peut devenir complète.

Des accès subits de fièvre, plus ou moins durables, apparaissent sans raison.

Mais dès le début, les signes de la 3e série se sont installés. En effet, les troubles dystoniques et dyscinésiques sont précoces. Dès les premières semaines, comme dans le cas Moncrieff, la tête rejetée en arrière et le tronc prennent l'attitude en opisthotonos qui est particulièrement typique pour la maladie de Gaucher du nourrisson. Et ce qui montre bien qu'il s'agit d'un déséquilibre du tonus musculaire par perte du contrôle cortical, c'est que la tête peut facilement être ramenée passivement dans sa position normale et au-delà. D'ailleurs d'autres symptômes, absolument constants, de cette série sont aussi précoces : je veux parler du laryngospasme, des accès de cyanose *sine materia*, du stridor respiratoire, de la toux à caractère spasmodique, du trismus, du strabisme oculaire parfois intermittent et du fait que l'enfant avale souvent de travers : Symptômes qui s'y associent presque toujours.

Nous sommes en contradiction avec Woringer-Oberling qui parlent dans ce cas « *d'atteinte bulbaire* ». *Jamais le moindre signe d'atteinte bulbaire proprement dite n'a pu être mis en évidence.* Dans notre cas personnel, nous les avons nous-mêmes cherchés avec une attention particulière. Tout était normal cliniquement à ce point de vue, les réflexes aussi bien que la sensibilité (autant qu'on peut se rendre compte de celle-ci par l'excitation douloureuse et les réflexes cornéens). Mais les excitations augmentaient par contre quelques fois les troubles antagonistes et dystoniques. D'ailleurs, Oberling lui-même et Jenny n'ont trouvé, comme nous l'avons vu plus haut, de lésions que dans le cortex même, rien dans le bulbe. Ces signes sont connus en séméiologie nerveuse pour faire partie des signes pseudobulbaires. Le strabisme lui-même, que certains auteurs ont trouvé inconstant et variable au début, paraît, pour cette dernière raison, ne pas être dû à un phénomène paralytique proprement dit, mais aux troubles dyskinésiques des antagonistes ; il aurait donc peut-être la même origine.

Si ce syndrome pseudobulbaire, qui est dû à la lésion corticale, se présente d'une façon un peu particulière, c'est au *terrain spécial* que nous le devons : Il ne faut, en effet, pas oublier que nous avons à faire à un nourrisson a un « *être strié* » où les fonctions des noyaux gris sont prédominantes et les fonctions statiques, motrices et psychomotrices sont en pleine évolution. Ce développement est arrêté subitement à un stade précoce, et là-dessus se grefferont les lésions. Des parésies s'installent, mais toujours en flexion et adduction. Dans notre cas il y eut surtout une hémiparésie en flexion du côté gauche. Toutes les parties des membres ainsi atteints sont en position de flexion, même les doigts et les orteils, le pied en extension dorsale (triple flexion du membre inférieur des auteurs classiques). Les réflexes tendineux sont variables à ce moment, mais existent tous. D'après certaines observations ils peuvent devenir, avec les progrès de l'hypertonie musculaire, de plus en plus vifs ; mais on n'a noté que rarement, et seulement vers la fin dans les cas où la maladie a été assez prolongée, un état spasmodique avec hyperréflectivité nette accompagnée de clonus (Oberling-Woringer) ou même, mais une fois seulement, de convulsions cloniques (Stransky). Quelquefois un signe de Chvosteck. A l'opposé de ces cas se trouve le cas 5 de Oberling-Woringer où l'évolution écourtée et une cachexie trop rapide ne permirent qu'aux signes de la 1re et 2e série de se développer.

Notons ici qu'aucun des auteurs ne signale des réflexes toniques du type Magnus-Kleyn. A retenir que, comme nous-même du côté qui semblait atteint d'une certaine parésie, Moncrieff trouve dans son cas des réflexes plantaires en flexion des deux côtés. Nous signalons ce fait en passant, mais des recherches que nous poursuivions déjà auparavant à ce sujet, paraissent plaider pour le fait qu'une flexion plantaire nette à la recherche du cutané plantaire au bord externe doit être considérée comme pathologique dans les premiers mois de la vie du nourrisson.

Il s'agit donc bien d'un syndrome pseudobulbaire (voir sa description par Oppenheim, Lhermitte, Peritz etc) qui caractérise la maladie de Gaucher du nourrisson, et c'est sa symptomatologie si particulière qui nous avait fait faire notre diagnostic dans notre cas personnel, avant même d'avoir le résultat de la ponction de la rate.

Enfin, certains symptômes secondaires ou négatifs viennent encore compléter la clinique de cette affection. D'abord son caractère familial, mais du type collatéral non héréditaire seulement.

Notons aussi que tous les cas publiés chez le nourrisson se sont présentés dans des familles exemptes de sang sémite, étant toutes de descendance arienne, sauf un nègre. Pas de prédominance d'un sexe (8 garçons, 7 fillettes). Les ganglions sont quelques fois légèrement hypertrophiés. Parfois anémie simple, légère d'ordinaire, s'accentuant quelques fois ; leucopénie inconstante. Formule non modifiée. Dans un cas de Woringer, une thrombopénie. Pas de syndrome hémorragipare pourtant chez le nourrisson. Rarement on constate une légère pigmentation brunâtre de la peau qui est localisée aux téguments exposés (Reber, Dienst, Stransky). Les enfants font une rapide cachexie avec anorexie, souvent avec dyspepsie chronique. La mort survient toujours dans la première année de la vie (sauf dans le cas de Hoffmann-Makler qui est mort à 17 mois), soit à la suite d'une infection intercurrente, soit par cachexie avec des symptômes d'asphyxie et de dégénérescence nerveuse prononcés Le pronostic est donc fatal. Woringer et Oberling donnent une bonne description d'ensemble de l'évolution de la maladie : elle nous dispensera des redites inutiles. Nous voudrions seulement noter que les réflexes ne s'exagèrent que rarement c'est-à-dire ne deviennent que rarement polycinétiques, et ceci seulement à la phase terminale : Après une longue évolution le syndrome de paralysie pseudobulbaire s'est, dans certains cas assez rares, rapproché d'un syndrome de « décortication cérébrale » sans toutefois en présenter tous les signes au complet.

C'est cette image clinique typique que nous retrouverons maintenant dans le cas de Dienst qui, après avoir publié lui-même un cas de maladie de Niemann-Pick typique avec Corcan et Oberling, publia le cas suivant de Maladie de Gaucher comme un nouveau cas de Maladie de Niemann-Pick.

Dans les antécédents, notons que le premier enfant des parents est mort subitement à 3 mois. — Une autopsie médico-légale montra une hépato-splénomégalie : Rate molle. Pas d'autres détails. Wassermann des parents négatif.

C'est le 2e enfant, une fillette née à terme, en présentation du siège, en mai 1927, qui fait le sujet de son travail.

Admise le 10 août 1927 à la « Reichsanstalt » de Vienne (Autriche). Depuis 3 semaines, l'enfant avait de la fièvre, toussait, présentait du tirage et une baisse de poids continue.

A l'examen, elle présente de la dyspnée avec tirage sus-sternal et diaphragmatique. Elle est bien développée malgré son amaigrissement. Les téguments sont pâles et présentent une pigmentation diffuse jaune-brunâtre. Peau abdominale sèche, brillante, écailleuse, ressemblant à la peau atro-

phique de l'ichtyose et donnant au toucher l'impression de papier à cigarette. Région sacro-coxygienne poilue. La turgescence est très diminuée, le pannicule adipeux presque absent. Front bas. Quelques ganglions de la grosseur d'une fève dans l'aîne et au cou. L'abdomen bombe fortement : Rate palpable à 1 centimètre, le foie à 3 centimètres du rebord costal. Quelques sibilances aux poumons. Hypertonie musculaire. Opisthotonos de la tête qui peut pourtant être fléchie passivement jusque sur le sternum.

Les yeux sont par moment en strabisme convergent. Pupille gauche un peu plus grande que la droite. Réflexe à la lumière normal. L'enfant ne fixe pas les objets.

Légère augmentation de l'urobiline dans les urines. Ponction lombaire : liquide C. R. absolument normal. Wassermann ø, de même dans le sang. Légère anémie simple dans le sang.

Malgré une cure antisyphilitique, le syndrome évolue. La respiration devient de plus en plus difficile ; accès fréquents de toux avec laryngospasme et cyanose. Foie et rate grossissent, deviennent de plus en plus durs, tout en restant lisses. La rate dépasse de 2, le foie de 3 travers de doigt le rebord costal. L'anorexie, rendant l'allaitement mixte de plus en plus difficile, nécessite l'emploi de la sonde. Athrepsie progressive. Le strabisme convergent s'accentue.

Le 8 octobre 1927, circonférence abdominale = 36 cm. 5. C'est à ce moment que l'auteur pense à la maladie de Niemann-Pick. La ponction de la rate montra de nombreuses cellules spumeuses qui n'ont généralement qu'un seul noyau. Dans la préparation non séchée, les corps cellulaires se montrèrent remplis de petites granulations. La coloration au Soudan et la polarisation restèrent négatives.

Le phosphore du sang le 14 octobre 1927 fut trouvé à 5 mgr. 5 %.

A l'état de jeûne, on dosa 240 mgr. % de cholestérine dans le sérum le 15 octobre.

Examen du fond d'œil normal. Facial positif, sans hyperexcitabilité des nerfs.

Par moment des secousses cloniques se produisent dans les bras et les jambes. L'hypertonie musculaire s'accentue, les mains forment poing, les bras sont en forte adduction, les membres inférieurs en extension. L'enfant devient de plus en plus raide.

L'obnubilation intellectuelle est bientôt complète, les sens baissent. Elle ne crie plus. Immobilité et apathie complètes. Elle ne réagit même plus à la douleur. Disparition des réflexes de défense.

Le 20 octobre 1927 : Circonférence abdominale : 40 centimètres. Urobiline et urobilinogène augmentent dans les urines. Légère anémie simple (Sahli : 50). Une nouvelle ponction lombaire montre encore un liquide céphalo-rachidien normal.

Meurt le 24 octobre 1927 après 10 semaines d'hospitalisation avec hyperthermie à 41° et signes de broncho-pneumonie.

Image clinique absolument typique, comme nous le voyons, pour la maladie de Gaucher du nourrisson. Dienst s'était laissé impressionner par la cholestérinémie élevée. En plus il y avait une légère

pigmentation brunâtre des mains ; et les cellules de Gaucher lui avaient paru un peu granuleuses et teintes en rose au Soudan III. Mais, pour le reste, la description des cellules, surtout après l'autopsie, fut typique pour un « Gaucher » (Hamperl etc.).

Stransky put d'ailleurs bientôt décrire le 2e cas (probablement 3e cas) de cette famille que nous avons déjà étudié plus haut : Même réaction à peine rosée au Soudan III, mais nettement négative au Smith, Dietrich, et Ciaccio dans les cellules de Gaucher dans le ponctat de la rate. Là encore, aspect non spongieux, typique pour les cellules de Gaucher.

Dans le cas Dienst-Hamperl :

Cholestérinémie	240 mgr. %

Dans la rate :

Cholestérine	0,93 gr. °/o
Lécithine	5,98 gr. °/o
Lipoïdes totaux	9,62 gr. °/o

Dans ce cas de Stransky

Cholestérinémie	135 mgr. %

En établissant un tableau comparatif avec les cas de maladie de Niemann-Pick déjà publiés, nous verrons que les chiffres de Dienst restent bien au-dessous de ces taux-là, sauf pour les cholestérinémies des cas Bloom, Schmitz-Thœnes, Hess et Poncher.

Tableau N° 2. — *Pourcentage de substance dans la rate*

	Maladie de Niemann-Pick				Maladie de Gaucher	Normaux
	Siegmund	Bloom	Brahn	Corcan-Dienst Oberling	Dienst-Wazicky	
Cholestérine	1,14	1,93	1,39	1,83	0,93	0,21–0,45
Lécithine	6,4	8,7	10,3	—	5,98	0,08–1,82
Lipoïdes totaux	11,6	16,0	15,1	11,0	9,62	1,1 –4,25

Tableau N° 3

	Bloom	Schiff	Hamburger	Corcan-Dienst Oberling	Berman	Schmitz Thoenes	Moyenne de normaux Manicatide-Bratescu-Rusescu
Cholestérinémie en mgr. %.....	210	310	640	350	310	230	
	Hess	Wascowitz	Poncher	Dienst-Wazicky	Stransky	Hoffmann Makler	125
Cholestérinémie en mgr. %.....	231	290	232	240	135	80	

Mais, comme nous le savons, la cholestérinémie est très variable suivant l'état physiologique ou pathologique (Manicatide-Bratescu-Rucescu, etc.), digestif surtout, dans lequel se trouve l'individu. Elle n'a donc qu'une valeur relative.

De plus, notons que Epstein et Lieb (il est vrai sur un matériel déjà fixé au formol) trouvèrent dans la rate de Steph. B. (cas Dienst-Hamperl) 3% de cérébroside, la substance gauchérienne proprement dite.

Toutes ces données confirment donc le diagnostic de « maladie de Gaucher du nourrisson » dans le cas Dienst-Hamperl.

LA MALADIE DE NIEMANN-PICK ET L'IDIOTIE AMAUROTIQUE DE TAY-SACHS

Pour le rendre encore plus évident et pour mieux pouvoir confronter son image clinique avec ce syndrome qui s'en rapproche beaucoup, nous donnerons, avant d'aborder le diagnostic différentiel proprement dit, une description clinique de la *maladie* de Niemann-Pick avec laquelle on l'avait longtemps confondue, surtout dans sa forme associée à *l'idiotie amaurotique de* Tay-Sachs.

26 cas ont été publiés jusqu'à présent. C'est aussi une maladie occasionnellement familiale, du même type collatéral exclusif. Elle se caractérise par de l'hépato-splénomégalie avec athrépsie cachectisante et ne se présente que chez le nourrisson. La déchéance intellectuelle fait partie intégrale de son image clinique. Sur les 26 cas publiés, dont plusieurs cas, encore dans les dernières années,

Maladie de Niemann–Pick. — Tableau Général N° 4

Année de publication	Auteurs	Race	Familial	Sexe	Début apparent	Mort	Pigment peau	Syndrome associé	Cholestérinémie en gr. %
1914	Niemann	sémite		♀	2 mois	17 mois	+ jaune	mongoloïde	
1915	Knox-Wahl-Schmeisser I	»	+	♀♀	?	9 »	+ jaune	1 × Tay-Sachs	
	II	»	+	♀♀	?	4 »	+ jaune		
1921	Siegmund	aryenne	+	♀	?	9 »			
1922	Röszle-Jenny	aryen		♂	congén. ?	3 »	+ jaune	prématuré	
1925	Bloom I	sémite	+	♀♀	3 mois	16 »	pâle		
	II	»	+	♀	congén. ?	14 »	pâle		0,21
	III	»	+	♂	?	7 »	pâle		
»	Folke-Henschen						+ jaune grisâtre		
1926	Schiff	»	+	♀	3 mois	17 »	+ jaune		0,31
1927	Hamburger	»	+	♀♀	4 sem.	15 »	+ jaune	Tay-Sachs	0,65
»	Corcan-Dienst-Oberling	aryen		♂	< 6 mois	7 »	pâle	Tay-Sachs	0,35
1928	Kramer			♀♀	?	14 »		Tay-Sachs	++
»	Berman	»	+ ?	♀♀	2 mois	15 »	+ jaune	mongoloïde	0,31
»	Abt-Bloom	»		♀	6 mois	10 »	pâle	mongoloïde	
	Shigeo-Tsukuhara								
»	J. H. Hess	?	+ ?	♀	6 mois ?	15 »		mongoloïde	0,231
1929	Schmitz-Thoenes	aryen		♂		21 »	pâle		0,23
»	Chwalibogowski-Schuster	»			3 mois	18 »	+ gris bronzé		+ +
»									
1930	Schaferstein	sémite		♂	3 mois	>10 »	+ brune		
»	Frick-Friedrich	aryen		?	?	18 »	pâle		
»	Smetana-Epstein	sémite		♀	3 mois	20 »	+ jaune		
»	Sobotka-Ebstein-Lichtenstein	»		♂	10 mois ?	12 »		Tay-Sachs	+ +
»	Wascowitz	sémite		♀	6 m. 1/2	15 »	+ brunâtre	Tay-Sachs	0,290
1931	Baty	sémite		♂	10 mois ?	13 m. 1/2			
»	H. G. Poncher	sémite		♂	?	18 »	+ jaune-grisâtre		0,232

nous le verrons ont été publiés comme des maladies de Gaucher, 6 sont associés à l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs (Knox-Wahl-Schmeisser, Hamburger, Kramer, Corcan-Oberling-Dienst, Sobotka-Epstein-Lichtenstein, Wascowitz), 4 à l'idiotie mongoloïde (Niemann, Abt-Bloom, Berman, Hess). D'autres anomalies s'y rencontrent associées : un cas de pérodactylie (Bloom) p. ex. (Tableau n° 4).

La grande majorité des cas provient de familles juives de l'Est (Polonais surtout).

Comme nous l'avons déjà montré, la cholestérinémie est le plus souvent nettement augmentée. L'anémie peut se rencontrer. La formule sanguine est normale.

Les enfants sont généralement normaux pendant les 2 ou 3 premiers mois. Mais quelques-uns ont déjà commencé à décliner à cette époque. La mort survient généralement plus tardivement que dans la maladie de Gaucher. Des cas congénitaux ont été aussi décrits (Bloom, Roszle). Vers deux mois, après une phase d'anorexie psychique avec apathie progressive, l'hépato-splénomégalie apparaît. Le foie augmenterait parallèlement à la rate, à l'encontre de ce qu'on trouve dans la maladie de Gaucher. Les deux organes sont durs, mais lisses. A partir de ce moment, malgré une alimentation bien règlée, l'enfant ne prospère plus. Il est pâle. Une pigmentation brunâtre ou jaunâtre, parfois grisâtre envahit très tôt les parties découvertes des téguments. Souvent on rencontre un peu de rachitisme. Les ganglions s'hypertrophient légèrement : Micropolyadénie inégale et variable. La fièvre, capricieuse, peut faire penser à une infection chronique, mais elle frappe pourtant par son irrégularité (inversion nycthémérale : Schaferstein). La dyspepsie chronique avec alternance de diarrhée et de constipation peut faire penser à l'hérédo-syphilis. Mais le Wassermann est presque toujours négatif (sauf dans le cas de Niemann, où néanmoins l'autopsie exclut la syphilis). Après une déchéance psychique avec immobilité et apathie, avec réflexes tendineux normaux et vision conservée, la mort emporte l'enfant : Il meurt en général après la première année (exceptionnellement 21 mois de survie dans le cas de Schmitz-Thoemes), à la suite d'une infection quelconque dans un état de marasme général. Le « Gauchérien » par contre n'atteint presque jamais plus de 12 mois. Dans le sang, on peut trouver jusqu'à 27% des mononucléaires (lymphocytes et monocytes et à réaction des oxydases négatives) dont le protoplasme présente des vacuoles donnant les réactions colorantes des graisses (Wascowitz, Poncher,

Paty). Dans la maladie de Gaucher, ces vacuoles n'ont jamais été vues. Nous-même n'avons rien pu trouver de semblable dans notre cas.

L'image est donc absolument différente. Aucun signe de la série pseudo-bulbaire. Jamais d'opisthotonos, ni de laryngospasme, ni de strabisme, ni de trismus, ni de troubles de la respiration ou de la déglutition.Les muscles sont plutôt en état d'hypotonie. Enfin la pigmentation de la peau est exceptionnelle chez le « Gauchérien ». Pas de leucopénie, laquelle, il est vrai, est inconstante dans la maladie de Gaucher. D'autre part, l'hypertrophie ganglionnaire, rare chez le « Gauchérien », est presque constante dans le cas de « Niemann-Pick ». Enfin c'est une maladie des Sémites de l'Est européen surtout, alors que tous les cas de maladie de Gaucher chez le nourrisson ont été décrits exclusivement chez des Aryens (sauf le cas nègre de Hoffmann-Makler).

Les arguments de localisation des cellules de Niemann-Pick ont perdu de leur valeur. Car depuis les cas de « Gaucher » de Oberling-Woringer et les cas suivants, on sait que la cellule de Gaucher peut aussi se retrouver dans le poumon (probablement : Oberling, puis Jenny), le thymus, les surrénales (Rusca, Reber Kraus, Oberling), les ganglions, la mœlle osseuse, les plaques de Peyer, les intestins et la thyroïde (Riesel). Mais on n'en a pas trouvé dans les vaisseaux, ni dans le système nerveux à l'encontre des cellules de Niemann-Pick. De plus, l'infiltration lipoïdique envahit aussi des cellules parenchymateuses : la substance gauchérienne que certaines cellules du système réticulo-endothélial (Corcan-Dienst-Oberling).

Nous ne pouvons donner ici les résumés de tous les cas de Maladie de Niemann-Pick (Voir tableau 4) comme nous l'avons fait pour la maladie de Gaucher. Nous venons d'ailleurs d'en résumer l'image dans les cas purs. On saisira encore mieux la différence fondamentale entre les deux affections si l'on discute les cas qui, par erreur, ont été mal classés. Le premier en est le cas de Röszle, dont la nature exacte de maladie de Niemann-Pick a été indiscutablement établie par Jenny dans sa thèse inaugurale. La seule image clinique aurait pu donner le diagnostic aux auteurs de ce cas comme dans le cas suivant, celui de Frick-Friedrich. C'est le second cas qui, depuis les travaux de Pick et Oberling, a été, par erreur, mal interprêté.

Frick et Friedrich avaient cru devoir classer leur cas comme maladie de Gaucher pour la seule raison que les réactions

colorantes des graisses et la polarisation étaient restées négatives. Nous ne pouvons expliquer ce fait que par une faute de technique. Car, si l'on considère la morphologie des cellules — ce qui est essentiel — aucun doute n'est possible. Aussi bien la reproduction des cellules donnée par ces auteurs que leur description précise nous permettent d'affirmer qu'il s'agit de cellules de Niemann-Pick et non de cellules gauchériennes. Cette opinion nous a été confirmée, comme nous l'avons déjà dit plus haut, par le Professeur agrégé Oberling.

Voilà le résumé d'autopsie : Anémie des organes internes. Hépatite interstitielle, léger foie gras. Trachéo-bronchite catarrhale, bronchiolite suppurée, broncho-pneumonie lobulaire du poumon droit. Emphysème du poumon gauche Des deux côtés, suffusions sanguines sous-pleurales. Faibles adhérances pleurales anciennes du sommet droit. Rachitisme. « Caput quadratum ». Chapelet costal rachitique. Rate : macroscopiquement très agrandie : 12 centimètres /7 centimètres /3 centimètres. Poids : 150 grammes Capsule tendue. Dessin folliculaire et trabéculaire nettement reconnaissable. Consistance assez forte. Endroits à points blancs grisâtres, grosseur d'une tête d'épingle, disséminés régulièrement dans la pulpe, en partie en continuité. Pulpe en général rouge-grisâtre.

Examen microscopique : Complexes à grandes cellules claires en nid ou en traînées, répondant aux points vus macroscopiquement.

A la coloration au Malory, ces cellules montrent une *structure vacuolaire fine*. Les noyaux ronds ou ovales contiennent 1 à 3 nucléoles en général. Ils sont quelques fois en pycnose, souvent excentriques ou comprimés contre la paroi cellulaire en demi-lune. Par endroits, il y a des cellules multinucléées. Les cellules sont rondes ou polygonales. Surtout abondantes le long des sinus, elles entourent les vaisseaux et pénètrent dans leur adventice. Dans le sang des sinus quelques cellules vacuolaires rares.

Dans le foie, il existe une légère sclérose. Des cellules vacuolaires, formant les cellules « murales » des capillaires intraacineux, ne donnent pas non plus les réactions colorantes des graisses. Là aussi ils trouvent de rares cellules vacuolaires dans les capillaires.

Les ganglions ainsi que le thymus en contiennent.

Ces «*Schaumzellen* » sont donc suffisamment décrites pour permettre de corriger l'erreur du diagnostic post-mortem des auteurs et leur reproduction micrographique dans ce travail permet d'éliminer tout doute.

Mais déjà l'image clinique aurait suffi. C'était un enfant unique. Rien dans les antécédents. Poids de naissance : 2.250 grammes Au sein 2 mois, puis alimenté pendant quelques semaines par la « Zwiemilch ». L'enfant prospérait bien au début, puis présenta bientôt de continuelles difficultés d'alimentation. Admis pour rachitisme avec un poids de 8.220 grammes à 18 mois, il présente une longueur totale du corps de 77 centimètres. Périmètre : 46 centimètres, tour de tête : 48 centimètres. Les téguments présentent une fausse pâleur, sans anémie. Légère leucopénie de 6.800 cellules par mm. Formule normale. Wassermann et Pirquet

négatifs. Sur la tête un peu de « gneiss ». Au dessus de la bosse frontale droite, une suffusion sanguine de la grandeur de 1 Mark. Aux deux coudes, on sent plusieurs petits corpuscules (?). Pannicule adipeux diminué, musculature flasque. Turgescence moyenne des tissus.

« Caput quadratum »., bosses frontales nettes. Fontanelle antérieure grandeur de la pulpe d'un doigt. Occiput dur, thorax court, large, très mou, forte rainure diaphragmatique. Appendice xyphoïde fortement courbé. Chapelet costal net, manchettes épiphysaires. Pas de mollesse tibiale.

Des deux côtés du cou des ganglions sterno-cleïdo-mastoïdiens grosseur de fèves, surtout à gauche. Un ganglion mastoïdien de la grosseur d'une lentille à droite, d'une fève à gauche. Ganglions inguinaux : grosseur de lentilles à gauche. Quelques sibilances et ronchus. Cœur s. p.

Bouche : muqueuses un peu pâles, assez grosses amygdales, un peu cryptiques.

Abdomen : bombe au-dessus de la hauteur du thorax avec parois flasques. Le foie dépasse de 1 1/2 de travers de doigt le rebord costal. La rate remplit le côté gauche et atteint presque l'os iliaque. Elle est dure au toucher.

L'examen neurologique ne révèle rien de particulier. Babinski spontané. Chwosteck positif surtout sur la moitié inférieure de la face.

A la radiographie, les os montrent un retard de formation. L'épiphyse radiale manque alors qu'elle est d'ordinaire apparente avant un an. La diaphyse montre une structure grossière, sa structure devient fine vers la bordure qui est irrégulière. La corticale de l'os est un peu élargie, ne parait pas fonctionnellement incorporée (?).

L'enfant est rapidement emporté par une broncho-pneumonie, ayant trouvé un terrain sans résistance. Malgré l'injection de sang dans les muscles, l'enfant meurt, avec un rate un peu moins grande qu'avant.

Les signes psychiques et neurologiques ont donc été, dans ce cas, réduits à un minimum : ils sont pour ainsi dire inexistants.

Il nous reste donc les cas de Niemann-Pick chez lesquels la symptomatologie nerveuse a été particulièrement prononcée. Ceux qui ont présenté des signes de mongolisme ne retiendront pas notre attention. Le cas qui a donné son nom à l'affection en est un exemple. Il ne se distingue des autres que par les signes de mongolisme bien connus. Notons pourtant que la maladie de Gaucher n'a jamais été trouvée associée à cette affection.

Mais par contre les cas associés à l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs nous retiendront un peu plus longtemps.

Dans le cas de Hamburger, les signes psychiques et neurologiques se résument ainsi : La fillette, dont les parents sont des juifs russes, qui avaient déjà perdu une fillette à l'âge de 6 mois avec hépato-splénomégalie à la suite de varicelle à 11 mois. Un cousin est mort d'une affection suspecte aussi. Déjà à 4 semaines on constate l'hépato-splénomégalie. Les 10 premières semaines, elle vomit

presque à chaque repas. L'atropine améliore cet état. A l'admission, l'enfant ne peut pas tenir sa tête, qui est ballante. La musculature est faible et flasque. Immobilité presque complète. Les yeux paraissent suivre, mais elle saisit mal les objets de la main gauche. La pupille gauche est un peu plus grande que la droite. Elles ne réagissent pas à la lumière. Par moment, on constate un nystagmus fin. Exophtalmie nette.

Réflexes rotuliens et achilléens abolis. Signe du péronnier légèrement positif.

La ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien absolument normal.

Cet état d'idiotie psychique et motrice datant de 7 mois amène l'examen du fond d'œil qui donne une coloration grisâtre de la rétine dans la région maculaire et la tâche rouge-cerise typique.

Dans le cas Corcan-Oberling-Dienst, l'image est semblable. C'est un enfant de race arienne. Le petit de 7 mois ne rit, ni ne joue plus, il reste indifférent, silencieux, ne fixe pas l'entourage. Il est aveugle. Ni hyperesthésies, ni hyperacousie. Jamais de convulsions. Ni strabisme, ni nystagmus. Les réflexes pupillaires à la lumière existent, les réflexes tendineux sont normaux, Liquide céphalo-rachidien normal. Poussées fébriles fréquentes, mal expliquées. Cachexie progressive avec alternances de diarrhée et de constipation. Au fond d'œil, on constate un rétrécissement des artères avec stase veineuse. Mort en état d'acidose.

Les phénomènes nerveux sont absolument différents du syndrome « gauchérien » : il n'y a notamment *pas de syndrome pseudo-bulbaire*. Par contre, des signes d'atteinte disséminée du système nerveux qu'on ne retrouve pas ainsi dans le syndrome « gauchérien ». Enfin, il y a surtout l'amaurose et le fond d'œil caractéristique.

Si le diagnostic est parfois rendu difficile dans les cas où il y a association du « Tay-Sachs » au « Niemann-Pick », par suite de la combinaison des signes neurologiques de dégénérescence diffuse du système nerveux central avec l'hépato-splénomégalie, il l'est moins dans les cas de Tay-Sachs purs, parce que nous n'y avons plus l'hépato-splénomégalie. L'image clinique neurologique offre dans les deux maladies beaucoup de ressemblances.

Nous ne parlerons ici naturellement pas de la forme juvénile ce qui sortirait du cadre de cette étude, mais de l'idiotie amaurotique familiale infantile du nourrisson décrite par W. Tay (ophtalmologue) en 1881 et Sachs (neurologue) en 1887, d'une façon

indépendante. De nombreux cas ont été publiés depuis (Voir thèse de Gallé). Elle frappe surtout les milieux juifs russo-polonais comme le « Niemann-Pick ». Débutant du 3e au 6e mois, elle se caractérise par un arrêt du développement intellectuel et moteur avec amaurose progressive et tache maculaire typique. Mais ici nous avons des paralysies progressives flasques ou spasmodiques qui d'emblée donnent l'image de la rigidité décérébrée.

Une très belle description du syndrome nerveux a été donnée par Marinesco et Radovici à propos d'un cas qu'ils ont observé. La rigidité de décérébration est au complet. Il ne manque ni les signes d'automatisme médullaire, ni les réflexes toniques (de Magnus-Kleyn etc) et de posture qu'on ne trouve pas dans la maladie de Gaucher. Des convulsions apparaissent et d'autres mouvements anormaux. Exagération des réflexes acoustico-moteurs. Nystagmus. Les réflexes tendineux sont diminués. Par contre apparaissent des réflexes contro-latéraux et des syncinésies. Enfin tous les signes de décérébration que ne nous donne pas la maladie de Gaucher (sauf peut-être ébauchés juste avant la mort). De sorte que, malgré quelques symptômes de la série pseudo-bulbaire faisant partie de la rigidité de décérébration, le syndrome clinique reste bien différent encore. On s'explique facilement cette richesse de la symptomatologie nerveuse du « Tay-Sachs », touchant toutes les fonctions cérébrales corticales, centrales, basales, pédonculaires, bulbaires, par la grande diffusion des lésions microscopiques. Le fond d'œil d'ailleurs, nous le répétons, tranchera la question. Signalons en passant que Häszler et Scholz ont introduit une méthode permettant le diagnostic histologique par la ponction du cerveau. Mais ceci ne peut devenir nécessaire que dans les formes juvéniles atypiques à fond d'œil douteux.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic clinique de la maladie de Gaucher du nourrisson est donc facile à poser grâce au syndrome pseudobulbaire qui s'associe à l'hépato-splénomégalie et à la dystrophie. Il est confirmé avec certitude par la ponction de la rate, ou bien, quelquefois, par une biopsie ganglionaire (Hoffmann-Makler). Mais au début, l'image clinique pourrait donner le change, comme nous avons pu le voir dans le dernier cas d'Oberling-Woringer, alors que l'hépato-splénomégalie domine seule le tableau, avec ou sans fièvre.

L'hérédo-syphilis devra être éliminée d'abord : absence de lésions cutanées, péri-orales et osseuses, absence de réaction monocytaire du sang, sérologie négative, enfin inefficacité du traitement d'essai qui n'empêche pas l'aggravation des symptômes.

Les *anémies spéciales* seront vite éliminées par l'examen du sang, la présence de l'hépato-mégalie et des symptômes neuro-psychiques.

Le Pirquet négatif et l'absence d'autres signes d'atteinte tuberculeuse (adénopathies hilaires avec réactions périfocales) élimineront la *tuberculose*.

Les *mycoses spléniques et la malaria* ne sont pas signalées chez le nourrisson. Enfin le *kala-azar* donne une anémie plus profonde avec leucopénie et mononucléose prononcée. La recherche des parasites reste négative, le traitement aux sels d'antimoine sera inefficace.

Le *syndrome de* Wilson n'a jamais été signalé chez le nourrisson. D'ailleurs les spasmes nerveux et l'absence de splénomégalie l'en différencient suffisamment. Les mêmes considérations peuvent s'appliquer aux autres syndromes d'*atteinte hépato-striée* ou de noyaux de la base.

Les cas *d'infantilisme hépatique familial de Lereboullet et d'Exchaquet* n'ont de commun que le retard de croissance, le caractère familial et l'hépatomégalie. Pas de splénomégalie. Age plus avancé.

La *spléno-hépatomégalie familiale sans cellules spéciales de Cornelia de Lange et Schippers* ne se rencontre pas non plus chez des nourrissons, mais chez de jeunes enfants. D'ailleurs le syndrome psycho-nerveux manque.

Enfin la *porphyrinurie congénitale*, maladie familiale elle aussi, avec splénomégalie et anémie, se diagnostiquera par la porphyrinurie, sa pigmentation cutanée et l'absence du syndrome de dégénérescence psychique.

Une affection dont on a publié jusqu'à présent environ 35 cas, dont le dernier par Lesné, J. A. Lievre et J. Boquien a été en même temps le premier cas français, doit être éliminée : c'est la *maladie de Christian-Schüller*. Elle est caractérisée par de l'ostéoporose lacunaire à cellules lipoïdophagiques, de l'exophtalmie et un diabète insipide. Parfois de l'hépato-splénomégalie s'y associe comme dans le cas de Griffith. Mais c'est une affection des jeunes enfants surtout, d'adolescents ou d'adultes. On trouve une forte cholestérinémie et les cellules lipophagiques ont l'aspect

spumeux de cellules de Niemann-Pick, donnent les réactions colorantes des graisses et contiennent surtout de la cholestérine. Cette image permet donc d'éliminer ce diagnostic.

PATHOGÉNIE

Nous arrivons à la fin de cette étude sur l'image clinique *de « la maladie de Gaucher du nourrisson »* qui forme donc une entité morbide bien individualisée. Mais nous ne voudrions pas terminer sans dire quelques mots de la pathogénie et de la thérapeutique que nous a suggérée l'étude de cette affection.

De notre étude il ressort ce fait capital : que la *maladie de* Gaucher présente chez le nourrisson une symptomatologie neurologique très caractéristique, alors qu'il y a absence de toute lésion du système nerveux aussi bien clinique qu'anatomo-histologique chez les enfants et les adultes. Il y a sous ce rapport une *limite nettement tracée entre le nourrisson et l'enfant plus âgé.* Les cas de Reuben, d'Abrahams, de Fahr et Stamm, de Klerker et d'autres encore, qui sont les cas les plus jeunes connus ayant dépassé l'âge du nourrisson (1), sont absolument indemnes au point de vue neurologique, alors que le cas de Hoffmann-Makler présente encore le syndrome typique du nourrisson à 17 mois. Nous-mêmes nous devons à l'amabilité du Dr Hanns, Professeur agrégé à la Faculté de Strasbourg (et nous l'en remercions vivement ici) d'avoir pu examiner un cas de maladie de Gaucher âgé à ce moment de 24 ans, (mort depuis) qui avait débuté précocement vers 4 ans. La splénectomie avait été pratiquée à 9 ans (à Heidelberg). Jamais il n'a présenté le moindre symptôme nerveux ou psychiatrique. Malgré son mauvais état général (anasarque), aucun trouble du système nerveux central n'a pu être décelé, pas le moindre trouble du tonus musculaire. Pas même du tremblement des doigts. Intelligence parfaitement intacte.

(1) Alors que ce travail était déjà sous presse, nous avons eu connaissance du travail de Giovanni di Guglielmo « *La Cellula di Gaucher nel sangue Periferico* » dans « *Hematologica*, vol. 12 fasc. 6 (1931) ». Il s'agit d'une fillette de 16 mois de race blanche qui se développa normalement à tous les points de vue jusque vers 15 mois. A ce moment apparaît un retard de développement avec état de nervosité, une hépato-splénomégalie avec syndrome hémorragipare et anémie prononcée. Formule leucocytaire normale, mais, fait curieux, l'auteur put mettre en évidence dans le sang de rares cellules ressemblant à des cellules de Gaucher. L'intérêt particulier de ce cas réside pour nous surtout dans le fait de l'absence du syndrome pseudo-bulbaire dans un cas ayant débuté vers l'âge de 15 mois : ce qui paraît confirmer encore notre hypothèse pathogénique.

« On est conduit à penser que les lésions nerveuses sont tout « simplement la suite du trouble du métabolisme qui est le subs- « tratum physio-pathologique de cette maladie » disent Oberling-Woringer. Mais le fait de l'absence de ces troubles chez l'adulte, qui leur reste « complètement obscure », indique peut-être précisément la clef du problème. En effet les lésions corticales que nous décrivent les auteurs ne touchent que les cellules pyramidales. On sait que ce sont précisément celles-ci qui sont encore en voie de croissance et de formation ; et histologiquement, aussi bien que fonctionnellement, elles sont encore incomplètement formées à la naissance. Leur développement, ainsi que celui des scissures, (Marinesco-Goldstein, Lemaire, etc) ne sera terminé qu'au cours de la première année avec l'apparition des fonctions statiques. Le nouveau-né est un « être strié ». On peut s'imaginer que les matériaux de construction indispensables à la formation des cellules pyramidales sont ou bien déviés vers les cellules réticulo-endothéliales (Pick) ou arrêtés dans leur évolution métabolique par des carences de diastases d'origine réticulo-endothéliale (Marinesco) ; d'où ralentissement des oxydations et du métabolisme chimique. Les cellules corticales qui se trouvent en pleine formation, ne pourraient les utiliser ; il en résulterait une sorte de mortification progressive des cellules.

Ce fait expliquerait l'image histologique trouvée par Oberling-Woringer et Jenny : La « momification » lente des cellules ganglionnaires sans réaction inflammatoire avec formation vacuolaire qui ne contiennent pas de substances lipoïdiques ; cette vacuolisation s'accompagnant d'ailleurs d'un certain ratatinement cellulaire plutôt et ne faisant pas bomber les parois cellulaires. (Figure N° 2) Cette substance, qui a été identifiée dans les rates gauchériennes par Lieb, E. Epstein et Beumer avec une substance apparentée au cérébrosides, la *Kérasine* (d'autres substances encore mal déterminées de cette famille y seraient associées) est un composé qui ne se rencontre que dans la substance nerveuse normale et serait donc *indispensable pour la formation des cellules ganglionnaires pyramidales.*

Dans la maladie de Niemann-Pick, c'est surtout l'infiltration à cellules lipoïdophagiques qui produit des lésions diffuses sans systématisation. Quand elle s'associe à la maladie de Tay-Sachs, le trouble atteint les cellules corticales aussi. Schaffer (Budapest) parle de dégénérescence héréditaire ecto-dermale (cellules ganglionnaires dans le Tay-Sachs) associée à la dégénérescence héréditaire

mésodermale (cellules réticulo-endothéliales dans le Niemann-Pick). Cette dernière affection n'atteint que secondairement les cellules nerveuses par son trouble du métabolisme des lipoïdes en général,

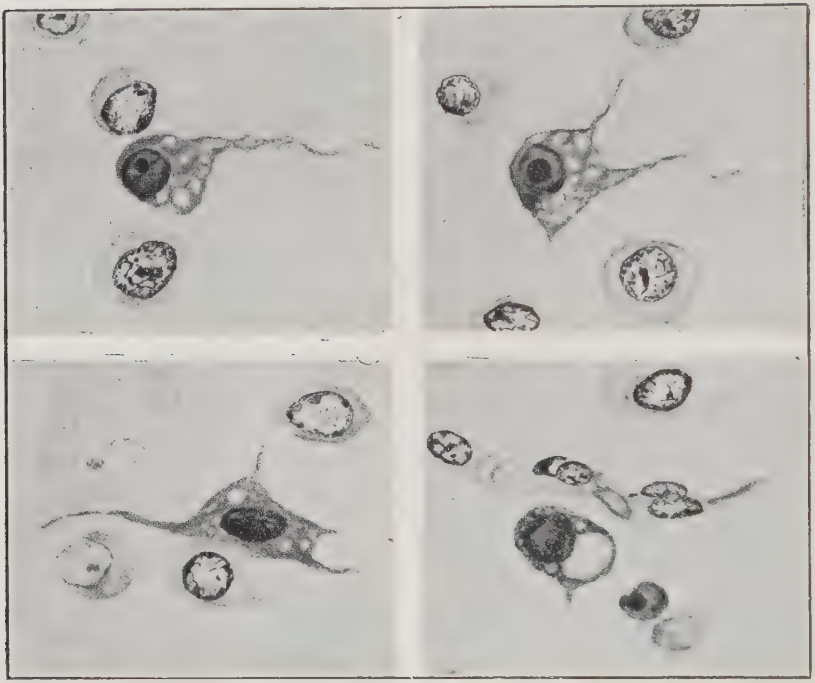

Fig. 2. — *Microphotographie du cas* 1 *d'Oberling-Woringer*

La figure représente quelques aspects de cellules ganglionnaires de la corticale. On note une disparition complète des grains de Nissl, le cytoplasme, les dentrites et les cylindroses sont très chromatophiles. La cellule à gauche en bas présente la rétraction et les contours anguleux caractéristiques de la lésion désignée par Nissl de « rétraction simple ». Dans la plupart des cellules, on voit apparaître des vacuoles, la cellule à droite en bas montre une vacuole très volumineuse, la cellule à gauche en haut montre la vacuolisation et la tuméfaction moniliforme de son dentrite.

(Oberling-Woringer)

phosphorés ou non, qui forment un aliment spécifique de la cellule nerveuse, *nécessaire seulement à son entretien*, mais non à sa construction. E. Epstein, dans sa communication au Congrès de Berne de 1931, se basant sur l'étude clinique du cas de Smetana, pense à un même processus dans la maladie de Tay-Sachs. Il n'y aurait que peu de différence entre les lipoïdes en cause dans les deux maladies, qui formeraient ainsi deux cas particuliers d'une même dégénérescence lipoïdo-phosphatidique. Les rapprochements qu'ont voulu établir certains auteurs (Pick, Siegmund, etc.....) avec l'hypertrophie

lipoïdique du diabète grave, restent purement hypothétiques et ne permettent aucune conclusion.

Plus intéressants sont les troubles du métabolisme des lipoïdes constatés chez les aliénés (Moncrieff cite les travaux de Sternberg), mais il est prématuré de vouloir en tirer des conclusions, les résultats n'étant pas encore bien clairs.

TRAITEMENT

Jusqu'à présent on ne connaît aucun traitement « de *la maladie de Gaucher du nourrisson* » La splénectomie a donné quelques résultats encourageants chez l'enfant et l'adolescent (Pick, Klerker, etc.). Nous avons cité plus haut le cas K., vu par nous-même. Elle prolonge leur survie. Mais elle a peu de chance de réussir chez le nourrisson. Réussirait-elle peut-être, si l'on pouvait faire le diagnostic par ponction de la rate au moindre signe de splénomégalie, avant l'apparition de signes d'atteinte du système nerveux central ? Les résultats chez l'adulte pourraient permettre cet espoir, la déchéance nerveuse paraissant le facteur essentiel dans la mort rapide des nourrissons.

Le traitement anti-syphilitique n'a jamais rien donné. Rappelons par contre la légère amélioration que nous avons pu constater dans notre cas personnel à la suite de l'administration quotidienne de 0,02 gr. de gardénal, qui n'était d'ailleurs que passagère. Enfin, si la théorie de carence diastasique dans ces dystrophies cérébrosido- ou lipoïdocellulaires pouvait être admise, l'administration parentérale d'extraits spléniques et hépatiques de jeunes animaux pourrait peut-être avoir une influence favorable sur l'évolution de la maladie.

CONCLUSIONS

1. Le syndrome de « *la maladie de Gaucher du nourrisson* » est en fait une affection bien caractérisée, différente de celle des enfants ou des adultes, amenant la mort en quelques mois, avant la deuxième année de la vie.

2. Il est bien individualisé par l'association à l'hépato-splénomégalie progressive d'un syndrome nerveux consistant en une déchéance psychique progressive et rapide, liée à un syndrome pseudo-bulbaire particulier. Il peut exceptionnellement, dans quelques cas à survie assez prolongée, aboutir à une image de rigidité décérébrée progressive, incomplète et différente de celle qu'on observe dans l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs.

3. Ce syndrome nerveux est assez typique pour permettre de poser le diagnostic pendant la vie sans la ponction de la rate. Celle-ci reste pourtant indispensable pour en amener la certitude par la démonstration histologique de la présence des cellules gauchériennes. Dans la période prénerveuse, avant la période d'état, ce diagnostic ne pourra être posé que par cette ponction de la rate.

4. Le diagnostic histologique est surtout morphologique, les réactions pouvant, dans certains cas, induire en erreur.

5. La splénomégalie paraît précéder l'hépatomégalie. Mais, même sans hépatomégalie clinique, l'infiltration gauchérienne existe déjà dans le foie (Moncrieff.).

6 L'anémie et la pigmentation anormale des téguments sont rares ou à peine marquées dans *la maladie de Gaucher du nourrisson*. La formule sanguine ne permet aucune conclusion. La diathèse hémorragipare y est inexistante chez le nourrisson.

7. L'affection est probablement due à une déviation du métabolisme des cérébrosides et substances voisines. Mais nous ne savons pas pourquoi ce trouble n'apparaît qu'après la naissance et en quoi il consiste.

8. *La maladie de Gaucher du nourrisson* semble être l'apanage presque exclusif de la race aryenne, alors que la maladie de Niemann-Pick et de Tay-Sachs du nourrisson ne se rencontre dans les trois quarts des cas que dans la population juive du Nord-Est Européen. Elle est une maladie familiale, mais ne paraît pas héréditaire.

9. La pathogénie des troubles nerveux s'explique en partie par le terrain spécial et l'état de formation des organes nerveux du nourrisson.

10. On ne connaît pas encore de traitement de cette affection. Mais il serait à recommander dans les splénomégalies précoces progressives et suspectes, avec Bordet-Wassermann négatif et sans signes hérédo-spécifiques, de faire la ponction de la rate. On pourrait alors tenter la splénectomie précoce ou un traitement par des injections parentérales d'extraits spléno-hépatiques et cérébraux de jeunes animaux.

Vu : le Doyen
P. MERKLEN.

Vu : le Président de la Thèse,
ROHMER.

Vu et permis d'imprimer :
Strasbourg, le 10 novembre 1932,
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE

MALADIE DE GAUCHER

Abrahams A. : *Gauchers Disease.* Proceed. of the Royal Soc. of Med., Sect. Dis. in Child. (Avril 1932) p. 789.

Dienst G. : *Uber einen Fall von lipoïdzelliger Splenohepatomegalie.* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 123 S. 181 (1929)

Dienst-G.-Hamperl : *Lipoïdzellige Hepatosplenomegalie.* Wiener Klin. Wochenschr., S. 1432 (1927).

Fahr Th.-Stamm C. : *Kurzer Beitrag zur Frage der Splenomegalie type Gaucher.* Monatsschr. f. Kinderh. Bd. xxvi, H. 2 (1923)

Gerstl. P. : *Rachitischer Zwergwuchs und Splenomegalie Gaucher bei einer Frühgeburt.* Arch. f. Kinderhl. Bd. 69, H. 5, S. 356 (1921)

Hoffmann-Makler : *Gaucher's Disease.* Am. J. of Dis. of Children, T. xxxviii, p. 775 (1929).

Jenny E. : *Beitrag zur Kenntnis der Varianten der Gaucherschen und Niemann-Pickschen Krankheit* : Thèse, Bâle, 1930.

Kohn, cas de..... cité par Reuben (voir plus bas).

Klerker O. AF. : *Beiträge zur Kenntniss des Morbus Gaucher besonders in klinischer Hinsicht.* Acta Paediatrica, T. 6 (1927) p. 302

Moncrieff A. : *Infantile typus of Gaucher's disease.* Arch. of Dis. in Childhood, vol. v, N° 28, p. 265 (Août 1930)

Oberling-Ch.-Woringer P. : *La maladie de Gaucher chez le nourrisson.* Revue fr. de Pédiatrie, t. III, N° 4, p. 475 (1927)

Pick. L. : *Zur pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher.* Mediz. Klinik, 29 octobre 1922, N° 44, p. 1423.

Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen (Die lipoïdzellige Splenohepatomegalie typus Niemann und die diabetische Lipoïdzellenhyperplasie der Milz). Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderh. Bd. 29, S. 519 (1926) — (On y trouvera en même temps une bibliographie complète des travaux antérieurs, y compris ceux de L. Pick lui-même).

Reber M. : *Zur Splenomegalie Gaucher des Säuglingsalters.* Jahrb. f. Kinderhk. Bd. 105, S. 277 (1924).

Reuben. M. S. : *Splenohepatomegaly Gaucher.* Am. J. Dis. of children.T. 8 p. 336 (1914)

Reuben M. S. : *Gaucher's Disease.* Arch. of. Ped. (1924), T. 41, p. 456.

Rusca. C. L. : *Sul Morbo del Gaucher.* Haematologica, T. II, N° 3,. p 441 (1921) — (cité par Reber et Pick)

Stransky E. : *Uber grosszellige Splenohepatomegalie.* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 76 (126 der 3. Folge) S. 204 (1930)

Revues générales :

— *La Maladie de Gaucher chez le nourrisson.* Arch. d. méd. des enfants p. 94 (1916)

— *Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher.* — Berl. med. Ges. 18. X. 1922 : In Med. Klinik, N° 45, S. 1449 (1922).

MALADIE DE NIEMANN-PICK, DE TAY-SACHS ET DE CHRISTIAN-SCHULLER

Abt-Bloom : *Essential Lipoïd Histocytosis* (type Niemann-Pick) — J. A. M. A., 90 ; 26 (30 juin 1928)

Baty J. M. : *Lipoïd Histocytosis* (Niemann-Pick). — Am. Journ. of Dis. of Childr. T xxxix, p. 573 (1930)

Berman S. L. : *Lipoïd Histocytosis* : Niemann-Pick's Disease — Am. Journ. of Dis. of Childr. T. xxxvi, p. 102 (juillet 1928)

Bloom. W. : *Splenomegaly* (type Gaucher) *and Lipoïd Histiocytosis* (type Niemann) — The Amer. Journ. of Path., vol. I, N° 6 (1925).

Bloom-W.-Kern Ruth. : *Spleens from Gaucher's Disease and Lipoïd Histiocytosis.* Arch. of Intern. Med. ; vol. 39, P. 476 (1927)

Brehme Th. : *Uber hypophysären Landkartenschaedel.* Zeitschr. f. Kinderh. Bd. 46, S. 401 (VI, 1928).

Christian : *Med. Clin. of North-Amer.* 3 (1926).

Chwalibogowski A. Mlle Schuster. H. : *La splénohépatomégalie de Niemann-Pick* — Polska. Gaz. Lek. T. xii, N° 32, p. 590 (1929)
(In Nourrisson, 1932, N° 1).

Corcan P.-Oberling Ch. Dienst G. : *Maladie de Niemann-Pick.* Revue fr. de Péd. T. iii, p. 789 (1927).

Frick P.-Friedrich G. : *Morbus Gaucher in frühem Kindesalter.* Arch. f. Kinderh., Bd. 90, S. I (1930)

Galle P. : *Contribution à l'étude de l'idiotie amaurotique familiale* (Maladie de Warren-Tay-Sachs) Thèse Bordeaux (1924)

Griffith. *Xanthoma tuberosum with early jaundice and diabetes insipidus* Arch. of Ped., 39, 297 (1922).

— *Final report on a case of xanthoma tuberosum with diabetes insipides.* Arch. of ped., 40, 630 (1923).

Hamburger R. : *Lipoïdzellige Splenohepatomegalie* (Typus Niemann-Pick) *in Verbindung mit amaurotischer Idiotie bei einem* 14 *Monate alten Mädchen.* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 116, S. 41 (1927)

Folke Henschen: Discussion de la communication de Af. Klerker, 1925 : *Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher.* Rapport et Comptes rendus du XII[e] Congrès de Médecine des Pays du Nord. Acta Med. Scand. Suppl. xvi, p. 593 (1926).
Uber Christians Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta Paediatrica, Vol. xii, Suppl. vi (7. xii. 31).

Hess J. H. : *Niemann-Pick Disease* (*Lipoïd-Cell Splenohepatomegaly Pick, lipoïd Histiocytosis Bloom*) — Chicago Pediatric Society (17 avril 1928) In Am. J. of Dis of childr. T. xxxvi, p. 1068 (1928)

Hofer K. : *Beitrag zur Xanthomatose der Dura Mater und der Schädelknochen.* Klin. Wochenschr. N° 28, s. 1302, (12. 6. 1930)

Knox—Wahl—Schmeisser. *Gaucher's Disease, a report of two cases in infant.* Bull. of John Hopkins Hosp. T. 27 (1916)

Kramer : *Lipoïdzellen Splenohepatomegalie,* type Niemann-Pick. Med. Clin. of North Am. T. II, N° 4, S. 505 (1928)

Lesné E.-Lievre J. A.-Boquien J. : *Xanthomatose cranio-hypophysaire* (Maladie de Schüller-Christian). Soc. Méd. des Hôp. de Paris, (29. V. 32.)

Mandel L. : *Case of Tay-Sachs Disease.* Proc. of the Royal Soc. of Méd. (VI. 1923)

Marinesco-Radovici : *Idiotie amaurotique et rigidité décérébrée.* L'Encéphale, T. 18, N° 3, p. 145 (Mars 1923).

Moreau J. : *La dysostose hypophysaire* (Maladie de Schüller, syndrome de Christian), — Arch. Franco-Belges de Chir. Ann. XXXII, N° 9 (Sept. 1930).

Naville F. : *A propos de l'idiotie amaurotique familiale de Sachs.* Schw. med. Wochenschr. T. LXI, N° 36, (5 sept. 1931).

Niemann : *Ein unbekanntes Krankheitsbild.* Jahrb. f. Kinderh. Bd. LXXIX Fasc. I, S. I, (1914)

Poncher H. G. : *Lipoïd Histiocytosis* (Niemann-Pick Disease). — Am. J. of Dis. of Childr. T. XLII, p. 77 (1931).

Rocaz : *Un cas d'idiotie amaurotique familiale* (Maladie de Tay-Sachs). Gaz. hebd. d. sc. méd. de Bordeaux (8 avril 1923) In Arch. d. Méd. d. enf. T. XXVII, p. 578 (1924).

Röszle : cas de . . . . . Cf. Thèse de JENNY suscitée.

Schaferstein S. J. : *Die Pick-Niemann'sche Krankheit.* Acta Paediatrica, vol. x, p. 523 (1931)

Schiff : *Im Leben diagnostizierte lipoïdzellige Splenohepatomegalie* (Typus Niemann-Pick) *bei einem* 17 *Monate alten Knaben.* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 112, S. I (62te Folge) (1926)

Schmitz J.-Thoenes F. : *Zum Problem der lipoïdzelligen Splenohepatomegalie Niemann-Pick* (Monatsschr. f. Kinderh. Bd. 43, S. 341 (1929).

Schüller A. : *Uber eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter.* Fortschr a. d. Gebiete d. Röntgenstr. S. 12 (1915)

Siegmund H. : *Lipoïdzellenhyperplasie und Splenomegalie Gaucher.* Verh. d. Deutsch. Path. Ges., 18te Tagung 1921 S. 59.

Smetana H. : *Un cas de maladie de Niemann-Pick, spléno-hépatomégalie lipoïdocellulaire.* Virch. Arch. 274, p. 697 (1930) In Nourrisson, N° I, p. 48 (1932).

Sobotka-Esptein-Lichtenstein : *Maladie de Niemann-Pick associée avec l'idiotie amaurotique* Arch. of Path. Chicago (10 novembre 1930).

Thompson-Keegan-Dunn : *Defects of membranous bones, exophtalmos, diabetes insipidus* : Arch. of. Internat. med. 36 (1925) (In Brehme)

Wascowitz B. : *Niemann-Pick Disease* (Essential Lipoïd Histiocytosis). Am. J. of Dis. of Childr. VIII (1931) vol. 41, n° 2, p. 356.

REVUES GÉNÉRALES :

— *Maladie de Niemann-Pick.* Arch. de Méd. d. Enf. T. XXXII, N° 1, p. 36 (1929)

— *La Maladie de Tay-Sachs.* Arch. de Méd. d. Enf. T. XXVII, N° 1 p. 347 (1924)
— *Traité de Pathologie de Sergent.* Neurologie, T. II : Crouzon : p. 303.
Ibrahim : In Pfaundler-Schlossmann, T. IV : *Die familiäre amaurotische Idiotie*, p. 344. (1931)

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

Beumer H. : *Zur Chemie der Gauchersubstanz.* Klin. Wochenschr. Ann. VII N° 16, p. 758 (1928)
Exchaquet L. : *Infantilisme hépatique familial.* Arch. d. méd. d. enf. T. XXXIV n° 11 (nov. 1931)
Epstein E. : *Uber die chemischen Veränderungen des Gehirns bei phosphatidzelliger Lipoïdose* (Niemann-Pick'scher Krankheit) *und Tay-Sachs'scher Form der amaurotischen Idiotie im Vergleich mit den chemischen Befunden bei Morbus Gaucher und bei Normalhirnen.* — 1er Congrès neurol. intern. Berne 1931, (p. 87).
Epstein E.-Lieb : *Zur Chemie der Gauchersubstanz.* Bemerkungen zu der gleichnamigen Mitteilung von H. Beumer — Klin. Wochenschr. T. VII, N° 23, p. 1085 (5. VI. 1928).
Ibrahim. — *Pseudobulbärparalyse.* Pfaundler-Schlossmann, Bd. IV, p. 312. (1931)
C. de Lange-Schippers : *Splénohépatomégalie familiale sans cellules spéciales.* Jahrb. f. Kinderhk. (1917).
Lemaire H. : *L'évolution du système nerveux chez le nourrisson.* Le Nourrisson 1926 p. 85.
Lhermitte : *In « Traité de Pathologie » de Sergent* : Neurologie, T. II et I,
Manicatide-A. Bratescu-A. Rucescu : *Recherches sur la teneur en cholestérine du sérum des nourrissons, au cours des affections du tube digestif.* Bull. de la Soc. de Biol. Bucarest (19. V. 27.), p. 391.
Marinesco G.-Goldstein M. *Quelques données sur le développement de l'écorce cérébrale.* Bulletin d. l. Sect. scient. de l'Acad. roumaine. N° 1, p. 1 (1931).
Opitz H. : *Die grosszellige bezw. lipoïdzellige Spleno-hepatomegalie.* — Pfaundler-Schlossmann, Bd. I, S. 925 (1931).
Peritz G. : *Die kindliche Pseudobulbärparalysie.* Nervenkrankheiten des Kindesalters, S. 107 (1912) et (1932) S. 151.
Schaffer K. : *Das Verhältnis der Spleno-hepatomegalie zur amaurotischen Idiotie.* Ier Congrès neur. internat. Berne 1931 (p. 87).
Schaffer : *Pathogénie de l'idiotie amaurotique.* Arch. of Neurol. a. Psych. T. XXIV, N° 4, p. 765 (oct. 1930) (In Nourrisson)
Sternberg S. : *Psychosis and Blood Lipoïds.* Stockholm, 1929 (In Moncrieff).

TABLE DES MATIÈRES

		Pages
AVANT-PROPOS		XV
CHAPITRE	I. — Introduction	1
»	II. — Observations : Cas personnel	2
	Cas publiés antérieurement	7
»	III. — Image clinique	17
»	IV. — La maladie de Niemann-Pick et l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs	23
»	V. — Diagnostic différentiel	30
»	VI. — Pathogénie	32
»	VII. — Traitement	35
»	VIII. — Conclusions	37
BIBLIOGRAPHIE		39

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. Bussière. — 11-1-1933